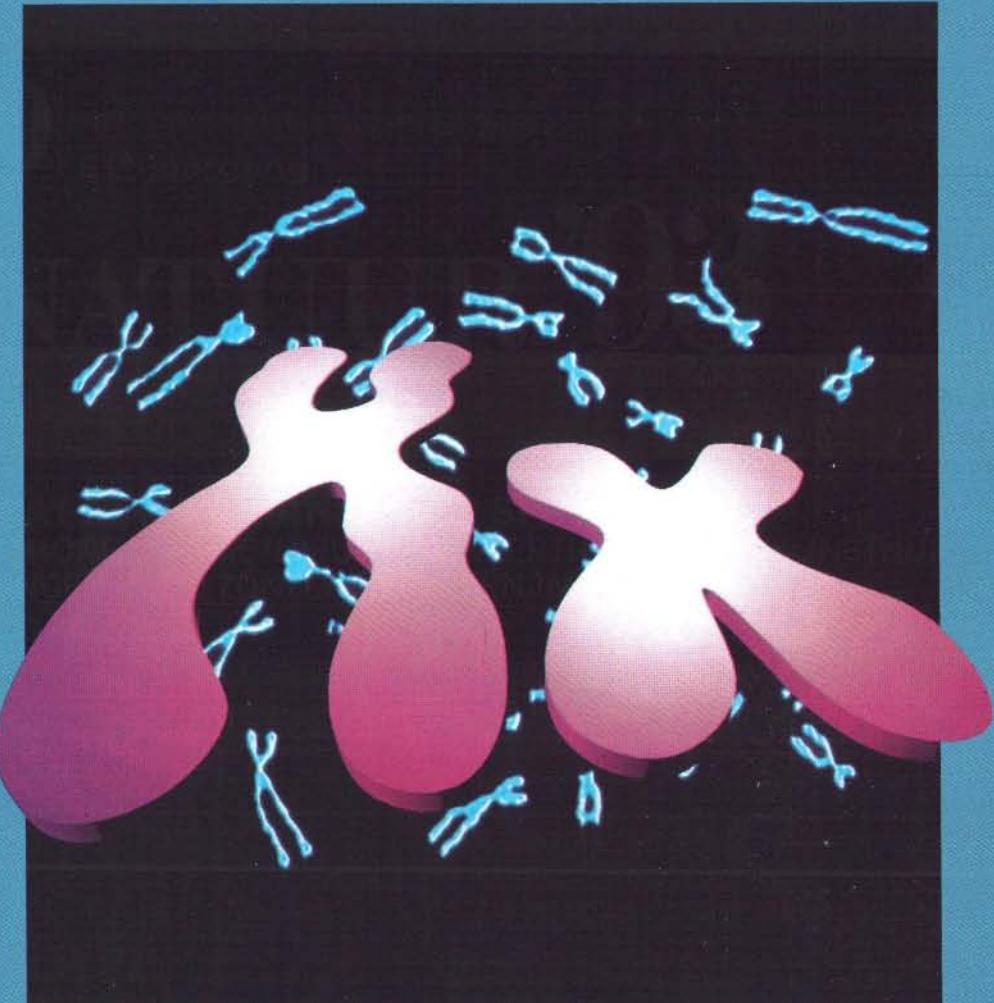


9

61^e jaargang

NATUUR '93 & TECHNIEK

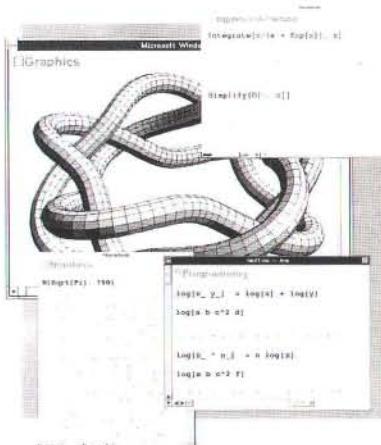
natuurwetenschappelijk en technisch maandblad



WAT MAAKT MANNEN ZO SPECIAAL?

SCHONE CHEMIE/NIEUWE KANKERTHERAPIEËN/KUNSTHUID
ZINGEN IN DE ZON/CHEMICALIËN IN DE MENS

THE COMPLETE SOLUTION FOR TECHNICAL COMPUTING



De New York Times schreef in 1988: "Mathematica fundamentally alters the mechanics of mathematics." Op dit moment gebruiken honderdduizenden wetenschappers, ingenieurs, medische onderzoekers en studenten het pakket. *Mathematica* is de standaard werkgeving voor technische berekeningen.

Dankzij de gebruiksvriendelijke taal van *Mathematica* kunt u direct aan de slag. In het interactieve "notebook" combineert u tekst, grafiek, animatie, geluid en berekeningen.

Geavanceerde programma's laten zich eenvoudig schrijven in deze moderne taal.

Bel nog vandaag voor informatie:

tel. 020-5926050



Computer Algebra Nederland

Kruisstraat 413
1098 SJ Amsterdam
The Netherlands

tel. +31 20 5926050
fax. +31 20 5924199
email: can@can.nl

Wolfram Research

Wolfram Research Europe Ltd.

Elandgate, Great Mar Blash, Long Marston, Warwickshire, CV31 2LA, UK

tel. +44 (0)895 853400, fax. +44 (0)895 853800, email: info@wolfram.com

Wolfram Research, Inc.

100 Trade Center Drive, Champaign, IL 61820-7297, USA

+1 217 398 0700, fax. +1 217 398 0747, email: info@wri.com

Representatives in over 30 countries, contact main offices.

Deze tijd vraagt om beweging

Je zoekt een brede studie met een duidelijk exacte inslag. Maar ook met sociale kanten. En sportieve. Dat is Bewegingswetenschappen. Een jonge studie ook. Waarin nog dagelijks nieuwe inzichten ontstaan. En waar de beweging van mensen centraal staat.

Kijken naar de werking van spieren. Hoe het lichaam reageert op inspanning. Onderzoeken wat beweging betekent voor de gezondheid van mensen. Hoe je bewegen aanleert. Dat doet een bewegingswetenschapper.

Een studie met veel keuzemogelijkheden. Bewegingswetenschappers kom je dan ook in een groot scala van beroepen tegen. In het bedrijfsleven bijvoorbeeld, als adviseur arbeidsomstandigheden. Of als bewegingstherapeut. In het onderzoek. Als adviseur in de revalidatie. En in het hoger onderwijs.

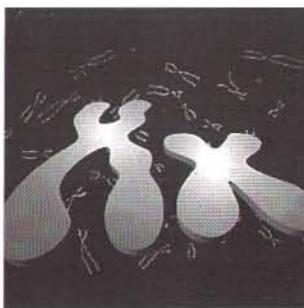
Meer weten

Vraag dan de brochure Bewegingswetenschappen aan bij het Onderwijsvoortlichtingscentrum van de Vrije Universiteit, De Boelelaan 1105, 1081 BT Amsterdam, 020 - 548 5000. Of bel voor meer informatie met de faculteit Bewegingswetenschappen, mevrouw A.H. Slotboom, 020 - 548 6257.



NATUUR '93 & TECHNIEK

Losse nummers:
f 12,25 of 240 F.



Bij de omslag

46 Chromosomen per cel dragen de erfelijke informatie. Twee ervan bepalen het geslacht, het X- en het Y-chromosoom. Uit een bevruchte eicel met een X en een Y groeit normaalgesproken een man, uit een met twee X-en een vrouw. Dr. J.O. van Hemel doet vanaf pag. 742 uit de doeken wat een man met zijn Y-chromosoom meer heeft dan een vrouw.

(foto: Benelux Press BV, Voorburg)

natuurwetenschappelijk en technisch maandblad

Hoofdredactie: Th.J.M. Martens, Dr G.M.N. Verschueren.

Redactie: Drs G.F.M. Hendrickx, Drs T.J. Kortbeek, Drs E.J. Vermeulen.

Secretariaat: Drs L.P.J. Slangen, A.M. van Haesen.

Onderwijscontacten: W.H.P. Geerits, tel.: 0(0-31)4759-1305.

Redactiemedewerkers: Drs J. Bouma, Dr W.A. Casparie, Drs G.P.Th. Kloeg, A. de Kool, Prof dr H. Lauwerier, Drs J.C.J. Masschelein, W.H. Poels, Ir S. Rozendaal, Dr J. Willems.

Redactie-adviesraad: Prof dr W.J. van Doorenmaalen, Prof dr W. Fiers, Prof dr H. van der Laan, Prof dr ir A. Rörsch, Prof dr R.T. Van de Walle, Prof dr F. Van Noten. De Redactie-adviesraad adviseert in algemene zin maar draagt geen verantwoordelijkheid voor afzonderlijke artikelen.

Vormgeving: H. Beurskens, D. Gorissen, P. Maas.

Druk: Valkenburg Printers Echt (Ned.).

*Voor nieuwe abonnementen: 0(0-31)43 254044
(tot 20.30 uur, ook in het weekend).*

Abonnementsprijs (12 nummers per jaar, incl. porto): f 125,- of 2450 F.

Voor studenten: f 95,- of 1860 F.

Abonnement voor drie jaar: f 320,- of 6275 F.

Overige landen: f 35,- extra porto (zeepost) of f 45,- tot f 120,- (luchtpost).

Losse nummers: f 12,25 of 240 F (excl. verzendkosten).

Distributie voor de boekhandel: Betapress BV, Gilze (Ned.).

Abonnementen op NATUUR & TECHNIEK worden afgesloten tot het einde van het lopende abonnementjaar. Zonder schriftelijke opzegging voor het einde van elk kalenderjaar, wordt een abonnement automatisch verlengd voor de volgende jaargang. TUSSENTIJDSDAAR kunnen geen abonnementen worden geannuleerd.

Advertentie-exploitatie: Publiciteitsbureau Spoor & Partners BV (lid VOME), Postbus 200, 2060 AE Bloemendaal (Ned.).

Telefoon: 0(0-31)23-271114. Fax: 0(0-31)23-254045. Telex: 41529 spoor nl.

Redactie, vormgeving en administratie zijn te bereiken op:

Voor Nederland: Postbus 415, 6200 AK Maastricht.

Voor België: Boechtstraat 15, 1860-Meise/Brussel.

Bezoekadres: Stokstraat 24, 6211 GD Maastricht.

Telefoon: 0(0-31)43 254044 (op werkdagen tot 16.30 uur).

Telefax: 0(0-31)43 216124. Telex: 56642 natu nl

Postrekening: In Nederland: nr. 1062000 t.n.v. Natuur & Techniek, Maastricht.

In België: nr. 000-0157074-31 t.n.v. Natuur & Techniek, Brussel.

Bankrelatie: In Nederland: ABN-AMRO-Bank NV, Heerlen, nr. 44.82.00.015.

In België: Kredietbank Brussel, nr. 423-907 0381-49.

Verantwoordelijke uitgever in België: Bogaerts Nadia, Mankevosstraat 35, 1860-Meise.

Artikelen met nevenstaand vignet resulteren uit het EURO-project, waarin NATUUR & TECHNIEK samenwerkt met ENDEAVOUR (GB), LA RECHERCHE (F), BILD DER WISSENSCHAFT (D), SCIENZA E TECNICA (I), PERISCOPE TIS EPISTIMIS (GR) en MUNDO CIENTIFICO (E).

Gehele of gedeeltelijke overname van artikelen en illustraties in deze uitgave (ook voor publikatie in het buitenland) mag uitsluitend geschieden met schriftelijke toestemming van de uitgever.

Een uitgave van

EURO
ARTIKEL

NOTU

EU

ISSN 0028-1093

Centrale Uitgeverij en Adviesbureau b.v.

INHOUD

AUTEURS	VIII
HOOFDARTIKEL/Chemie en kanker	683

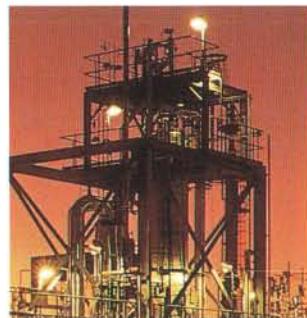
SCHONE CHEMIE

De selectieve strategie

R.A. Sheldon

Dankzij de chemie beschikken we over tal van produkten, die we niet meer zouden willen missen. Maar om die produkten te maken zijn chemische reacties nodig, waarbij vervelende afvalstoffen kunnen ontstaan. De oplossing daarvoor moet wel uit de chemische hoek komen. Het is aan scheikundigen om reacties te ontwerpen die zo min mogelijk bijprodukten opleveren. En als er afval ontstaat, dan moet dat milieuvriendelijk zijn. De katalyse helpt een handje. Het is een hele omschakeling, maar wie weet heeft de chemie straks een groen imago.

684



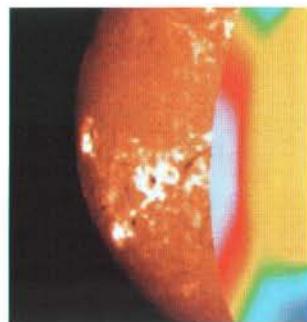
ZINGEN IN DE ZON

696

Helioseismologie

R.J. Rutten

De zon zingt, of beter gezegd, ze bromt. De zon trilt in een harmonisch akkoord van miljoenen tonen tegelijk, als een enorm kerkorgel met honderdduizenden pijpen. De tonen zijn geluidstrillingen met zeer lage frequenties, rond 0,003 hertz. Ze zijn opgesloten in het inwendige van de zon; het oppervlak deint mee. Onderzoek van de deining levert informatie over de inwendige structuur van de zon. Dit nieuwe vakgebied heet helioseismologie. Zelfs het inwendige van andere sterren dan de zon kan staks worden onderzocht.



KUNSTHUID

708

Een poreuze barrière

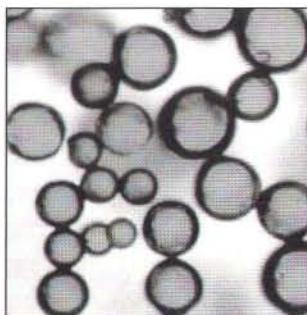
W.L.J. Hinrichs

Een verwaarloosde wond kan gemakkelijk uitdrogen of geïnfecteerd raken, zeker als het een grote huidwond is. Daarom moet een wond worden bedekt met een verbandmiddel dat uitdroging tegengaat en besmetting met bacteriën voorkomt. Er zijn maar weinig ideale verbandmiddelen. Sommige beschermen goed tegen infecties, maar laten te weinig vocht door. Anderen zorgen voor een goede vocht-afgifte, maar houden geen bacteriën tegen. Onderzoekers hebben nu een membraan ontworpen, dat wellicht kan voldoen aan alle eisen die aan een goed wondbedekkingsmateriaal worden gesteld.



NATUUR '93 & TECHNIEK

september/61^e jaargang 1993



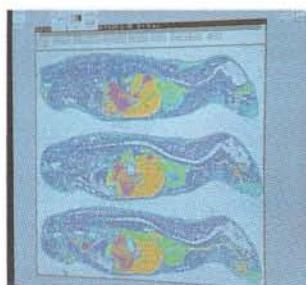
KIJK OP WETENSCHAP

NIEUWE KANKERTHERAPIEËN

G.H. Blijham

720

Sterfte aan kanker zal naar verwachting bij het begin van de volgende eeuw de eerste doodsoorzaak in Nederland en België zijn. Chirurgie zorgt voor de meeste genezingen. Maar als uitzaailingen op het moment van opereren al aanwezig zijn, mislukt deze therapie vaak. Er zijn dan behandelingen nodig, die een naar verschillende plekken in het lichaam uitgezaaide tumor aan kunnen pakken, de zogenaamde systeemtherapie.



CHEMICALIËN IN DE MENS

N.P.E. Vermeulen

728

Deze eeuw ondervindt de chemische industrie een explosive groei. Fabrikanten vonden talloze nieuwe verbindingen uit en brachten ze op de markt. Boeren besproeiden hun akkers met nieuwe bestrijdingsmiddelen, terwijl andere chemicaliën al dan niet legaal werden gestort. Ondanks deze verspreiding van vreemde stoffen in zijn omgeving nam de levensverwachting van de mens flink toe. Kennelijk heeft de mens een groot vermogen om de schadelijke invloed van lichaamsvreemde giftige stoffen drastisch te beperken. Maar dat gaat niet altijd op...



HET Y-CHROMOSOOM

Wat maakt mannen zo speciaal?

J.O. van Hemel

742

Een bonte stoet van filosofen, geestelijke leiders, dichters, psychieters, sollicitatiecommissies, feministes en kroeglopers heeft zich beziggehouden met de vraag wat mannen zo speciaal maakt. Tot op de dag van vandaag echter is deze vraag in kerk noch kroeg definitief en bevredigend beantwoord. Een kleuter kan al zien dat mannen en vrouwen op zijn minst verschillend zijn gebouwd. Dat onderscheid ontstaat al in de embryonale fase. Dit artikel gaat in op de sleutel die de poort opent tot een van beide ontwikkelingswegen: de weg die leidt tot man-zijn.

ANALYSE & KATALYSE/De man van 't vrije veld/
Loflied op het ongezond verstand

752

ACTUEEL

763

SIMULATICA/Spel van chaos

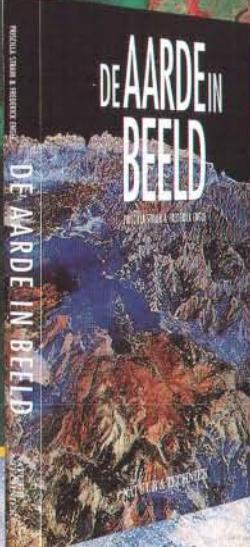
766

PRIJSVRAAG

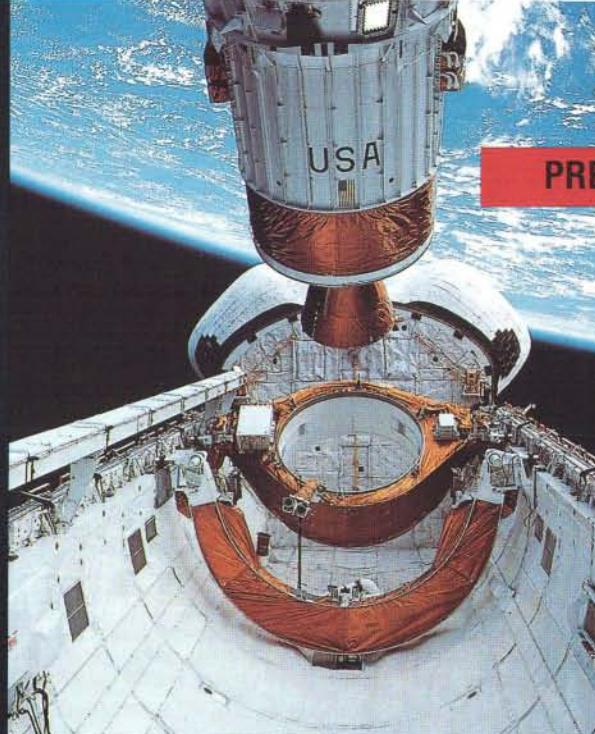
770

DE AARDE IN BEELD

PRISCILLA STRAIN & FREDERICK ENGLE



Links:
Deze opname van
Kuwait werd in de
lente van 1991
vanuit de Space
Shuttle gemaakt.
Dikke rookplu-
men bedekken
gedeeltelijk het
beeld.
De inzet vertaalt
wat we zien.



Geheel links:
Een SPOT-opname van
Nieuw-Caledonië. De
oostelijke berghellingen
zijn helderrood als
gevolg van een gezonde
plantengroei. Het eiland
wordt omringd door
koraalrif.

Links:
Om onze Aarde in beeld
te brengen worden
satellieten per Space
Shuttle in de ruimte
gebracht.

Onder:
Satellietbeelden gecombineerd met hoogte-
gegevens van lucht-
machtnavigatiekaarten
leveren een indrukwek-
kend perspectief op. De
Himalaya zien we op-
rijzen als gevolg van een
continental botsing.

DE PLANET DIE WE ONS THUIS NOEMEN

EEN OOGVERBLINDENDE PLANET

Nog niet zolang geleden waren we op de kerktoren aangewezen om onze ruimtelijke horizon te verbreden. Sinds kort sturen we satellieten de ruimte in die hun beelden kunnen overzien naar grondstations op aarde. De opnamen zijn met digitale camera's gemaakt en zijn vervolgens met digitale computertechnieken bewerkt, in vele gevallen zelfs tot driedimensionale beelden. U vindt ze in onze nieuwste uitgave **DE AARDE IN BEELD**.

EEN WERELD GAAT VOOR ONS OPEN

De satellietbeelden uit dit boek zijn *overweldigend*. De Nijl blijkt als een rood lint door de woestijn te lopen. Dankzij driedimensionale technieken rijst de Himalaya als een massieve wand op uit het Indische subcontinent. Een scherpe lijn bakent de grens af tussen Angola en Namibië, die ook een economische scheiding blijkt te zijn. De beelden zijn ook *onthullend*. Details van enkele meters doorsnee vertellen ons alles over de toestand van gewassen en bodems. En oude rivierbeddingen onder de Sahara worden weer zichtbaar. Maar de beelden uit dit boek zijn ook *schokkend*. De mensheid heeft haar sporen op aarde achtergelaten. Kaalslag, kanalisatie, verstedelijking en vervuiling hebben het aangezicht van de aarde geschonden. De Nimbus-7, die het gat in de ozonlaag boven de zuidpool bevestigde, en andere kunstmanen hebben ons duidelijk gemaakt waartoe onze ingrepen kunnen leiden. Ruimtebeelden zijn ook blauwdrukken van hoe de aarde gered kan worden.

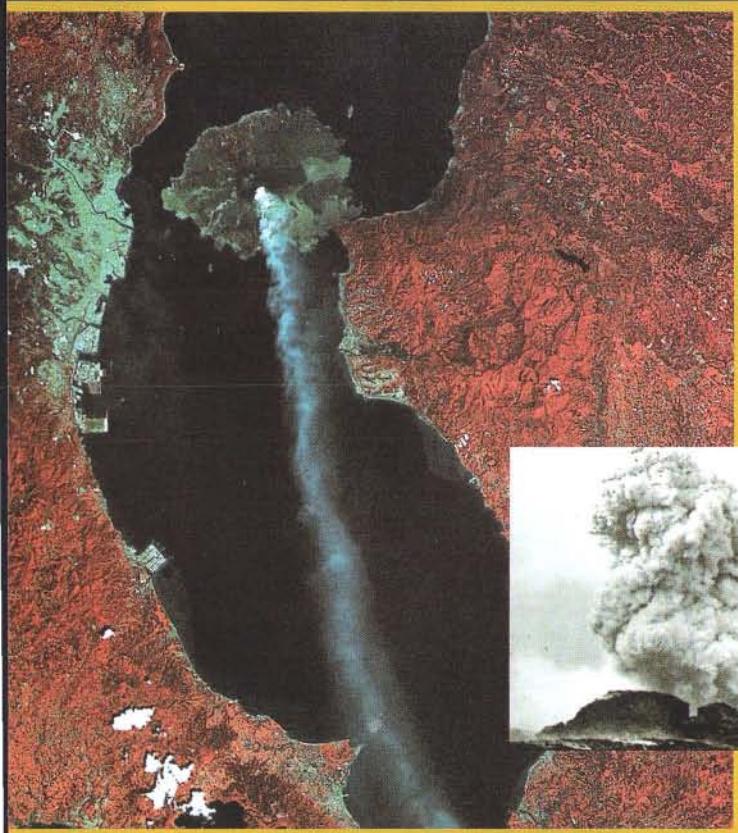




REMOTE SENSING

Waarnemingen via satellieten (Landsat, SPOT, IRS, MOS, ERS) hebben beelden van het aardoppervlak opgeleverd die tot voor kort voor onmogelijk werden gehouden. De interpretatie daarvan is in het algemeen werk van specialisten. Het vermaarde *Smithsonian Institution* houdt er zich al jaren mee bezig. Maar twee van haar deskundigen, de geoloog Priscilla Strain en de geograaf Frederick Engle, laten in *DE AARDE IN BEELD* zien dat er met deze beelden ook voor leken letterlijk een wereld te ontdekken valt. Overzichts- en detailkaarten houden de lezer voortdurend op het juiste spoor bij zijn verkenningstocht.

En de tekst maakt duidelijk wat er werkelijk aan de hand is op deze spectaculaire afbeeldingen. Zelfs na uren bladeren blijven er nieuwe details in het oog springen. Anders dan op een landkaart of wereldbol worden de continenten onthuld tot in de kleinste, nog nooit eerder aanschouwde bijzonderheden.



VOOR ONZE ABONNEES

DE AARDE IN BEELD is de nieuwste uitgave van Natuur & Techniek. Een fotoboek vol satellietafbeeldingen van een oogverblindende planeet. Wij stellen dit boek graag aan onze abonnees ter beschikking als PREMIEBOEK 1993 tegen de speciale prijs van f 69,50 of 1360 F (exclusief verzendkosten); de normale prijs is f 79,50 of 1550 F. U kunt het boek bestellen m.b.v. het ingesloten overschrijvingsformulier. Voor nabestellingen kunt u ons bellen in Nederland: 0(0-31)43-254044.



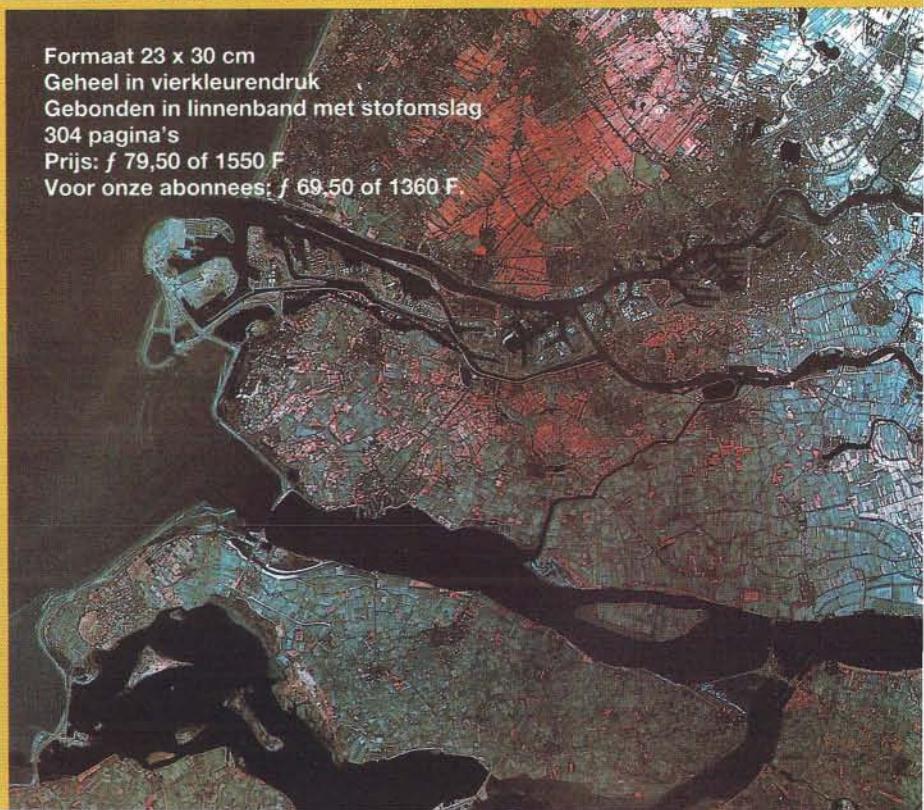


Geheel links:
De Sakura-jima is een actieve vulkaan, zoals deze SPOT-opname laat zien. Door de uitbarsting van 1914 is de vaargeul tussen vulkaan en vasteland volgelopen.

Links:
Voor dit driedimensionale beeld van de hoogste berg van Japan, de Fudsji, werd een opname van de Landsat met topografische gegevens gecombineerd.

Formaat 23 x 30 cm
Geheel in vierkleurendruk
Gebonden in linnenband met stofomslag
304 pagina's
Prijs: f 79,50 of 1550 F
Voor onze abonnees: f 69,50 of 1360 F.

Rechts:
Beelden met frappante details. Niet alleen Europa, maar zelfs het overkapsel kassengebied van het Westland tekent zich duidelijk af.



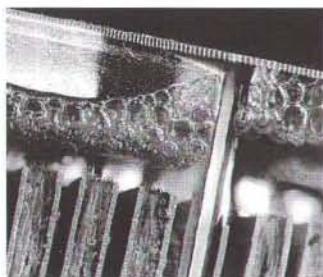
Het **nieuwste** boek uit de Wetenschappelijke Bibliotheek

CHEMISCHE REACTIES

CHEMISCHE REACTIES

Materie in beweging

OTTER M. STEENE



Materie in beweging

Peter Atkins, University of Oxford

Peter Atkins heeft vele boeken op zijn naam staan, die door een breed publiek met enthousiasme zijn ontvangen. Dit is zijn derde boek in de Wetenschappelijke Bibliotheek. Uitgaande van het koolstofatoom stelt hij zich de vraag: hoe komt een chemische verandering tot stand? Allereerst is er de bijdrage van elektronen - die verplaatsen zich zodanig dat ladingen evenwichtig worden verdeeld. Vervolgens speelt de aan- en afvoer van energie een belangrijke rol. En tenslotte hangt een chemische reactie af van de vraag welke nieuwe atoombindingen quantummechanisch mogelijk zijn.

Aan de hand van vele voorbeelden uit de natuur en de industrie laat Atkins zien welke veranderingen er chemisch en fysiek mogelijk zijn - of het nu over verbranding of over fotosynthese gaat.

Met fantastische beelden van chemische reacties wordt zijn verhaal verduidelijkt en toegelicht.

Dit is deel 33 uit de Wetenschappelijke Bibliotheek van Natuur & Techniek: 256 pagina's met 218 illustraties in zwart/wit en vierkleurendruk.

ISBN 90 73 035 17 1

Prijs: f 74,50 of 1460 F.

Voor abonnees van Natuur & Techniek:

f 59,50 of 1165 F.

Voor leden van de Wetenschappelijke Bibliotheek:
f 49,75 of 975 F.

**Informatie en bestellingen tot 16.30 uur:
0(0-31)43.254044**

AUTEURS

Prof dr R.A. Sheldon ('Schone chemie') is op 24 juni 1942 geboren in het Britse Nottingham. Na een studie organische chemie, behaalde hij in 1967 zijn PhD in Leicester. Hij bracht twee jaar als onderzoeker door in de VS, waarna hij tot 1980 bij het laboratorium van de Koninklijke Shell in Amsterdam werkte. Van 1980 tot 1991 was Sheldon als directeur research & development verbonden aan Andeno, waarna hij hoogleraar werd aan de Technische Universiteit Delft.

Dr R.J. Rutten ('Zonneseismologie') kwam in 1942 in Hoensbroek ter wereld. Hij studeerde van 1961 tot 1968 wis- en natuurkunde aan de Utrechtse universiteit, waar hij in 1976 promoveerde op zijn waarnemingen uit 1970 van een zonsverduistering in Mexico. Rutten is nog steeds zonnenfysicus aan de Universiteit Utrecht.

Dr W.L.J. Hinrichs ('Kunsthuid') is afkomstig uit Groningen. Van 1977 tot 1985 studeerde hij scheikunde in zijn geboorteplaats. De onderzoeksgrond Thoraxchirurgie van het Academisch Ziekenhuis Groningen detacheerde hem vanaf 1987 bij de onderzoeksgrond Biomedische Materiaal Techniek van de Universiteit Twente. Sinds zijn promotie in 1992 onderzoekt Hinrichs aan de Universiteit Twente de heparinisatie van nierdialysemembranen.

Prof dr G.H. Blijham ('Kankertherapieën') is in Groningen geboren, op 15 oktober 1946. Hij studeerde daar van 1964 tot 1971 geneeskunde en promoveerde in 1975. Van 1984 tot 1991 was Blijham verbonden aan de Rijksuniversiteit Limburg in Maastricht bij de afdeling Interne Geneeskunde, eerst als universitair hoofddocent en later als hoogleraar. Sinds 1992 is Blijham in diezelfde functie verbonden aan de Universiteit Utrecht.

Prof dr N.P.E. Vermeulen ('Chemicaliën') is in 1950 geboren in het Noord-Brabantse Budel. Hij studeerde scheikunde in zowel Nijmegen als Amsterdam (UvA) en promoveerde in 1980 in Leiden. Na zijn promotie zette hij zijn werkzaamheden bij de Leidse farmacie-faculteit voort tot 1985, toen hij de functie van hoogleraar molekulaire toxicologie bij de vakgroep Farmacochemie aan de Vrije Universiteit te Amsterdam aanvaardde.

Dr J.O. van Hemel ('Y-Chromosoom') werd in 1934 geboren te Bergen op Zoom. Na zijn studie biologie aan de Universiteit Utrecht, kreeg hij daar in 1960 een functie bij het Genetisch Instituut en in 1972 bij het Klinisch Genetisch Centrum. Vanaf 1982 is Van Hemel werkzaam bij de afdeling Klinische Genetica van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt in Rotterdam, als hoofd postnataal chromosoomonderzoek.

Chemie en kanker

Soms wordt opeens duidelijk waarom er mensen zijn die in alles een sturende hand, een bedoeling zien. Het toeval mag dan keurig zijn getemd met de statistiek en de statistiek mag dan aangeven dat er soms wonderlijke combinaties mogelijk zijn, maar wie niet al te goed kijkt, zal gemakkelijk een plan (zo niet een Plan) kunnen vermoeden achter de capriolen van het toeval.

Dit nummer van Natuur & Techniek bijvoorbeeld is opgezet met de bedoeling de in dit blad gebruikelijke variatie aan onderwerpen te bevatten – en dat is ook gelukt. Maar toch zou het er niet eens zo gek veel anders uitzien als de redactie had besloten een speciale aflevering over chemie en kanker te produceren.

De zon, die op de achtergrond bromt – tevreden, misnoegd of gewoon maar omdat ze dat nou eenmaal doet – kan er alleen met de protuberansen worden bijgesleept, als gulle voorziener van ultraviolet licht. Dit is weliswaar een voorwaarde voor het ontstaan van iets als mensen, maar in combinatie met wat produkten van de chemie, misschien voor de thans bestaande levensvorming wel de grootste bedreiging die op dit ogenblik bekend is. Om alle misverstanden weg te nemen, de bijdrage van Rutten op pagina 696 gaat over het brommen van de zon, niet over chemie, niet over kanker en zelfs niet over UV-straling.

De vraag die Van Hemel (pag. 742) stelt en beantwoordt over wat vrouwen genetisch gesproken missen en mannen wel hebben, is ook maar beperkt relevant voor wat we als een thema in de rest van het nummer kunnen aanmerken. We kunnen hooguit constateren dat met ongeveer een miljoenste van het genetische materiaal (onder zeer veel meer) wordt bepaald of de persoon wel of niet baarmoederhalskanker, respectievelijk prostaatkanker kan krijgen.

Wat er dan overblijft, zijn – terecht en in sommige opzichten gelukkig maar – geen juichende verhalen, geïnspireerd door de wens tot snelle subsidies, maar artikelen van een soort die op allerlei gebied een nieuwe trend schijnen te vormen: de tijd van hemelbestormende denkbeelden lijkt voor het moment afgesloten. Niet meer de vraag hoe we de wereld moeten inrichten om 'in goed evenwicht met het milieu' te leven, maar gewoon zorgvuldig afzonderlijke chemische processen bekijken om te zien of er niet wat minder en wat minder gevaarlijk afval kan worden geproduceerd (Sheldon, pag. 684).

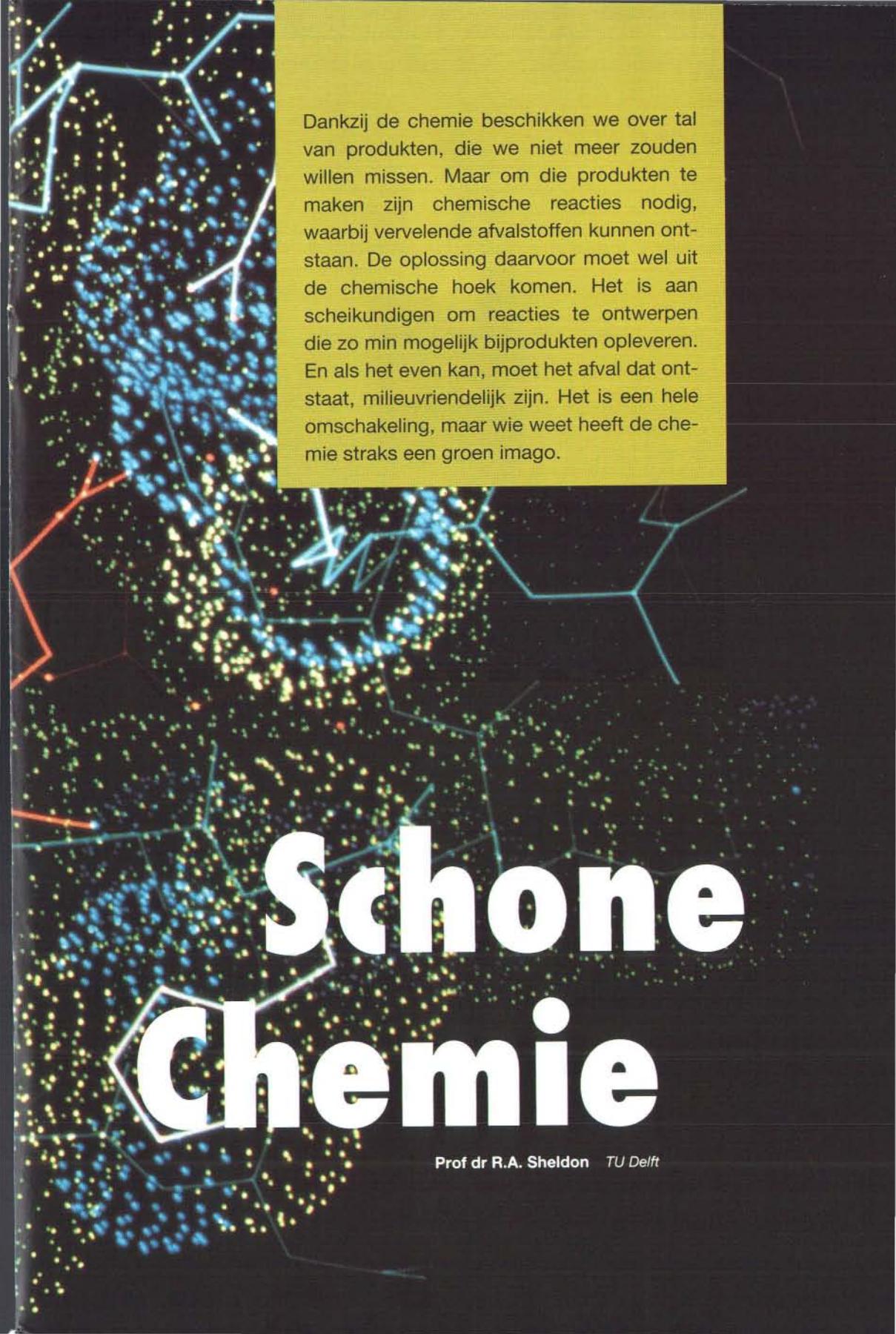
En al zijn successen bij kankerbestrijding niet uitgebleven, ze zijn toch nog te weinig algemeen om trompetgeschal te rechtvaardigen. Het artikel van Blijham (pag. 720) geeft bepaald geen aanleiding om te roepen 'steek nog maar eens op, de dokter repareert het wel weer'. Het is meer zo van 'we proberen wat, en mogelijk, wie weet, komen we daarmee een klein stapje verder'.

Op ons eigen lijf kunnen we ook maar beperkt rekenen, vertelt Vermeulen (pag. 728). Soms gaat het enge stoffen te lijf, maar soms maakt het van onschuldig materiaal levensgevaarlijk vergif.

In de levende natuur vervullen enzymen een belangrijke rol. Ze katalyseren een specifieke omzetting van een uitgangsstof, waarbij weinig of geen afvalprodukten ontstaan. Chemici zijn zich steeds meer bewust van het belang van milieuvriendelijk werken. Bij moderne processen zetten ze katalysatoren in, zoals bijvoorbeeld bij de industriële omzetting van etheen in etheenoxide.

DE SELECTIEVE STRATEGIE





Dankzij de chemie beschikken we over tal van produkten, die we niet meer zouden willen missen. Maar om die produkten te maken zijn chemische reacties nodig, waarbij vervelende afvalstoffen kunnen ontstaan. De oplossing daarvoor moet wel uit de chemische hoek komen. Het is aan scheikundigen om reacties te ontwerpen die zo min mogelijk bijprodukten opleveren. En als het even kan, moet het afval dat ontstaat, milieuvriendelijk zijn. Het is een hele omschakeling, maar wie weet heeft de chemie straks een groen imago.

Schone Chemie

Prof dr R.A. Sheldon TU Delft

We kunnen de Zweedse geleerde Jöns Jacob Berzelius beschouwen als de grondlegger van de organische chemie. In 1807 stelde hij voor om de chemische stoffen die van levende materie afkomstig zijn, de benaming organisch te geven. Berzelius geloofde stellig in de *vis-vitalis*-theorie van Aristoteles. Deze theorie gaat uit van vier elementen (aarde, water, lucht en vuur) met daarbij als energiebegrip de *vis vitalis* ofwel levenskracht. Alle organische stoffen zouden deze mysterieuze kracht bevatten. Volgens vitalisten is het onmogelijk om dergelijke stoffen in het laboratorium uit niet-levende materie te bereiden. Vandaag de dag zijn er nog steeds veel vitalisten, die in de stellige overtuiging leven dat een in het laboratorium gemaakte organische stof ongelijk is aan het mysterieuze produkt van Moeder Natuur.

Toevallig was het een student van Berzelius, Wöhler, die de ondergang van de *vis vitalis* inluidde toen hij er in slaagde de organische verbinding ureum te synthetiseren. Zo schreef hij in 1828 in een brief aan zijn oud-leermeester: "Ik moet u zeggen dat ik ureum kan maken zonder dat ik daarvoor nieren, of zelfs een dier zij het een mens of een hond nodig heb".

Niettemin waren de vitalisten zeer hardnekig in hun geloof en het duurde wel enkele decennia eer de '*vis vitalis*' werd begraven. Wellicht was de laatste nagel aan de doodskist van dit geestelijke element de synthese van azijnzuur, die Kolbe in 1845 uitvoerde. Azijnzuur was een zeer bekende organische verbinding. Het is voor het eerst bewust door mensen gemaakt omstreeks 3000 voor Christus, door wijn te laten gisten. Afbeelding 2 laat zien welke synthetische route Kolbe in 1845 gebruikte om azijnzuur te vervaardigen.

De azijnzuursynthese van Kolbe lijkt wel een schoolvoorbeeld van alles wat fout kan gaan met chemische processen. Er ontstaan tussenprodukten die verschrikkelijk stinken,



1

1. Jöns Jacob Berzelius (1779-1848) is wel eens de grootste chemicus aller tijden genoemd.

2. Bacteriële enzymen zetten ethanol efficiënt in azijnzuur om. De azijnzuursynthese van Kolbe is daarentegen zeer omstreden.



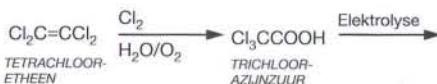
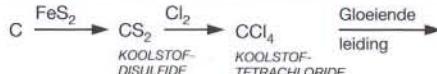
3

Fermentatie



3000 v.Chr.

Eerste synthese (Kolbe)



1845



2

gevaarlijk of verdacht carcinogeen zijn. Bovendien verloopt de synthese via een omslachtig, energie- en grondstoffenverslindend reac tiepad dat bergen afval produceert. De azijnzuursynthese van Kolbe verdient dan ook geen

prijs voor schoonheid. Maar we moeten niet vergeten wat het doel van Kolbe was: een logisch opgebouwde synthese van een 'natuur stof' uit de elementen als onomstotelijk bewijs tegen de *vis-vitalis*-theorie.

Azijnzuur - een belangrijke bouwsteen

3. Nog steeds produceert men grote hoeveelheden azijn door fermentatie van ethanolhoudende vloeistoffen met *Acetobacter*-bacteriën. Een computersysteem zorgt ervoor dat het proces verloopt bij de optimale temperatuur en dat er tijdig voedingsstoffen en zuurstof aan het vat worden toegevoegd.



Azijnzuur is nog steeds een eenvoudige doch belangrijke bouwsteen in zowel de natuur als de chemische industrie. Wereldwijd wordt jaarlijks ongeveer vijf miljoen ton azijnzuur geproduceerd. Het bevindt zich derhalve in de top tien van industriële chemicaliën met vele toepassingen. Voor bepaalde toepassingen prefereert men nog steeds het zogenaamde bioproduct, gemaakt door middel van fermentatie. Met name op culinair gebied verdient natuuralijn de voorkeur. Dit is natuurlijk een kwestie van smaak, of beter gezegd, van smaakvolle verontreinigingen die ontstaan bij het fermentatieproces.

Bij de natuurlijke productie van azijnzuur spelen enzymen een hoofdrol. Deze biologische katalysatoren zorgen voor het optreden van de reacties, waarmee azijnzuur kan ontstaan uit zetmeel of cellulose. Allereerst moet zetmeel of cellulose door een enzym – respec tiefelijk een α - of een β -amylase – worden omgezet in glucose. Vervolgens zijn er twaalf verschillende enzymen die glucose in twaalf stappen omzetten in azijnzuur. Al met al is dit een zeer ingewikkeld proces om een eenvoudig molecuul te maken. Er is overigens maar een zeer klein structuurverschil tussen zetmeel en cellulose, namelijk één koolstof-zuurstof binding naar beneden (α) of naar boven (β). Mensen bevatten een α -amylase, dat selectief zetmeel afbreekt, terwijl koeien een β -amylase bevatten dat selectief cellulose afbreekt.

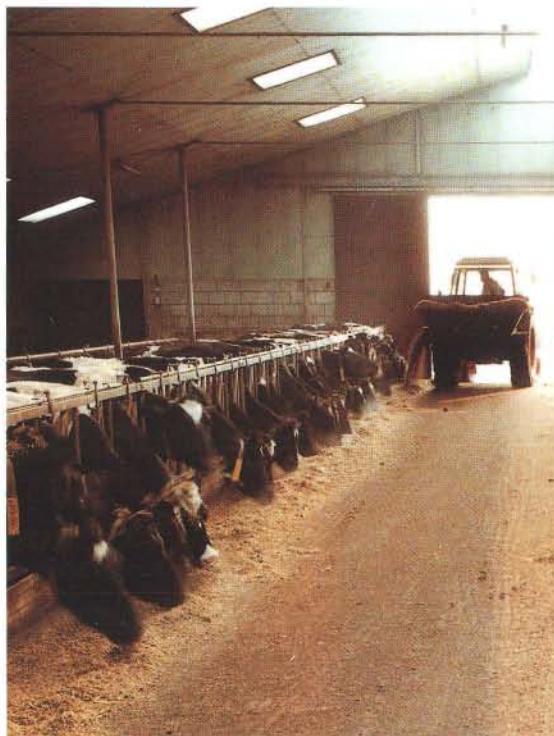
Industriële synthese

Is er nu een alternatief voor de chemische synthese van azijnzuur zoals die door Kolbe is ontworpen? Hoe kunnen we dit eenvoudige molekuul op een efficiënte, industrieel uitvoerbare manier maken? Allereerst moeten we daarbij weten, welke goedkope grondstoffen beschikbaar zijn. Enkele voor de hand liggende grondstoffen zijn methaan, methanol, ethanol, etheen, butaan, koolstofdioxide, koolstofmonoxide, zuurstof, water en waterstofgas. Deze stoffen reageren echter niet zomaar met elkaar. Om een reactie tussen de juiste verbindingen tot stand te brengen, hebben we een katalysator nodig – een soort huwelijksmakeelaar die de desbetreffende stoffen op een dusdanige manier bij elkaar brengt dat een vlotte binding onvermijdelijk is.

Katalyse beïnvloedt de reactiekinetiek. Dat wil zeggen dat de katalysator een reactie versnelt die anders te langzaam verloopt om bruikbaar te zijn. Maar de reactie moet wel energetisch mogelijk zijn. Een katalysator kan geen wonderen verrichten. Om azijnzuur te maken, zouden we bijvoorbeeld graag aardgas (methaan) met koolstofdioxide laten reageren, in formule $\text{CH}_4 + \text{CO}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{COOH}$. Helaas is deze reactie energetisch (thermodynamisch) niet mogelijk. Geen enkele katalysator kan daar nog iets aan veranderen.

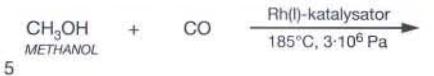
Er is echter wel een andere katalytische reactie, waarmee uit enkele van de genoemde goedkope grondstoffen azijnzuur te maken is. Dat is het zogenaamde Monsanto-proces voor azijnzuurbereiding. Daarbij reageert methanol onder invloed van een rhodium(I)-katalysator – bij 185°C en 30 atmosfeer – met koolstofmonoxide. Twee derde van de wereldazijnzuurproduktie is afkomstig van dit uiterst efficiënte proces.

Er is een enorm verschil tussen deze éénstapssynthese, met een rendement van meer dan 99% en uitgaande van goedkope grondstoffen, met de omslachtige, inefficiënte synthese van Kolbe. Dit éénstapsproces is schoonheid in de chemie. Dit is wat we een elegante synthese kunnen noemen. Hier kan geen ander proces tegen concurreren, ook gis-



4

Monsanto-azijnzuurproces



ting niet. Maar achter dit schijnbaar zeer eenvoudige proces gaat een ingewikkelde katalytische cyclus schuil.

Ondanks de adembenemende hoogten die de organische synthese de laatste decennia heeft bereikt, is het niet uitsluitend rozegeur en maneschijn in de organische chemie. De chemische industrie – en de samenleving – heeft te kampen met allerlei milieuproblemen. Hoe komt dat? Het wordt onder andere veroorzaakt door het feit dat het merendeel van deze prachtige synthesen teveel afval produceert. Voor een volledige analyse van de hoeveelheid afval die bij een proces ontstaat, zal men uiteindelijk ook rekening moeten houden met de wijze waarop men gunstige reactieomstandigheden verkrijgt, zoals een bepaalde temperatuur of druk.



4. Het enzym α -amylase katalyseert bij runderen de omzetting van celuloze uit bijvoorbeeld gras in glucosemolekülen. Mensen kunnen celuloze niet verteren, omdat ze geen α -amylase maar β -amylase hebben.

5. De katalytische carbo-nylering van methanol levert in één stap azijnzuur op.

6. De relatieve hoeveelheid bijproducten varieert sterk binnen de diverse chemische bedrijfstakken. Vooral in de farmaceutische industrie, waar vaak vele reactiestappen nodig zijn om een verbinding te maken, ontstaat veel chemisch afval.

Een goede indruk van de efficiëntie waar mee de diverse takken van de chemische industrie hun processen uitvoeren, krijgen we als we de verhouding bepalen tussen kilogrammen eindproduct en kilogrammen afval (afb. 6). Deze cijfers zijn gebaseerd op meer dan twintig jaar eigen ervaring in diverse segmenten van de chemische industrie. Ter verduidelijking: volgens mijn definitie is afval alles wat wordt geproduceerd behalve het gewenste product. Het merendeel van dit afval bestaat uit anorganische zouten, zoals NaCl , NaBr , Na_2SO_4 , en $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, die veelal ontstaan bij de neutralisatie van zuren en basen. Eigenlijk maken organisch-chemici teveel gebruik van neutralisatie als een win- of zuiveringsstap in hun synthesen.

De relatieve grote hoeveelheid afvalzouten in de fijnchemische en de farmaceutische industrie is ten dele een gevolg van het feit dat in deze bedrijfstakken veel *multistapsynthesen* worden gebruikt. Bij die synthesen is een opvolgende reeks van reacties nodig om het eindproduct te maken. Eén conclusie lijkt volstrekt duidelijk: er moet en zal iets gebeuren om deze zoutbergen te doen verdwijnen. Of de

DE E-FACTOR - produkt of bijprodukt

Produktgroep	Produktgrootte (ton)	Ton bijprodukt per ton produkt
Olieprodukten	10^6 - 10^8	Circa 0,1
Bulkchemicaliën	10^4 - 10^6	Minder dan 5
Fijnchemicaliën	10^2 - 10^4	5 tot 50
Geneesmiddelen	10 - 10^3	25 tot meer dan 100



chemische industrie het leuk vindt of niet, ze krijgt een zoutarm dieet opgelegd.

Precisie in de organische synthese

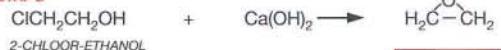
De sleutel tot de oplossing van dit probleem ligt in het begrip selectiviteit. *Selectiviteit* is een maatstaf voor de efficiëntie van een proces. De meest eenvoudige definitie, voor scheikundig ingenieurs, is rendement van het produkt gedeeld door de hoeveelheid grondstof die is omgezet. Organisch-chemici kennen ook andere categorieën van selectiviteit: chemo-, regio- en stereoselectiviteit. Maar één categorie zien de organisch-chemici meestal volledig over het hoofd. Die categorie kunnen we aanduiden met de namen *atoomselectiviteit* of *atoomefficiëntie*. De atoomefficiëntie kunnen we berekenen door het molekulogewicht van het gewenste produkt te delen door de som der molekulogewichten van alle in het proces gevormde stoffen. De atoomefficiëntie is derhalve een maatstaf voor de echte schoonheid van een chemisch proces.

Een eenvoudig voorbeeld, namelijk de productie van etheenoxide, kan het begrip atoom-

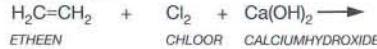
STAP 1 CHLOORHYDRINEPROCES



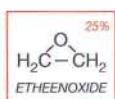
STAP 2



NETTO-REACTIE



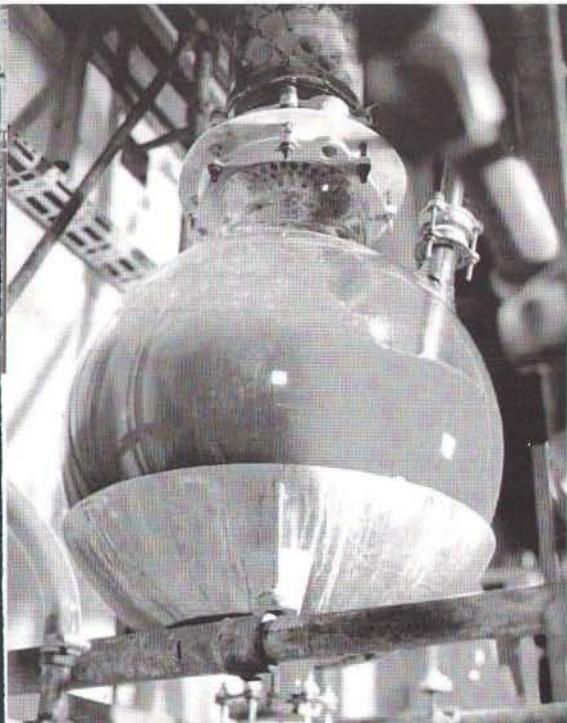
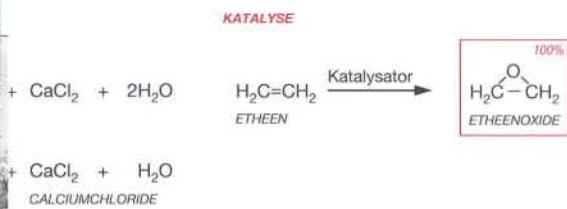
7



efficiëntie goed illustreren. In afbeelding 7 zien we twee processen voor de bereiding van etheenoxide. Het klassieke chloorhydrinproces heeft een atoomefficiëntie van 25 procent. Met andere woorden, in het meest gunstige geval van honderd procent chemisch rendement ontstaat er per kilogram produkt drie kilogram afval. In feite kunnen we het chloorhydrinproces beter een calciumchlorideproces noemen, met etheenoxide als voornaamste bijprodukt. Er is duidelijk een groot verschil met het katalytische proces, dat in één stap verloopt met een atoomefficiëntie van honderd procent. De twijfelaars hoor ik al zeggen: het rendement van deze oxydatie is toch geen honderd procent. Maar dat is het rendement



7 en 8. Bij de klassieke synthese van etheenoxide (oxiraan) reageert etheen met chloorgas tot etheen-chloorhydrine (2-chloor-ethanol). Bij de omzetting van dat tussenprodukt in etheenoxide ontstaat calciumchloride (7a). Met een katalysator kan de reactie tussen etheen en zuurstof in een stap plaatsvinden (7b en 8). Daarbij ontstaan in theorie geen bijprodukten.



9

van het klassieke proces ook niet. Vergelijken we de atoomefficiënties van diverse reactiepaden, op basis van theoretische rendementen, dan krijgen we snel een indruk hoe schoon (milieuvriendelijk) deze routes zijn. Als de werkelijke rendementen bekend zijn, kan men hiermee rekening houden.

Schone technologieën

De sleutel tot schone, milieuvriendelijke processen in de industriële organische synthese, lijkt duidelijk: het veelvuldig gebruik van schone, katalytische processen. Schone tech-

nologieën bij uitstek zijn bijvoorbeeld de katalytische oxydatieën met molekulair zuurstof of waterstofperoxide en katalytische carbonyleringen (afb. 10). Het al eerder genoemde Monsanto-azijnzuurproces is een treffend voorbeeld. Het haalt een atoomefficiëntie van honderd procent. Kortom, katalytische oxydatieën en carbonyleringen zijn prachtige voorbeelden van zoutloze processen, van schoonheid in de chemie.

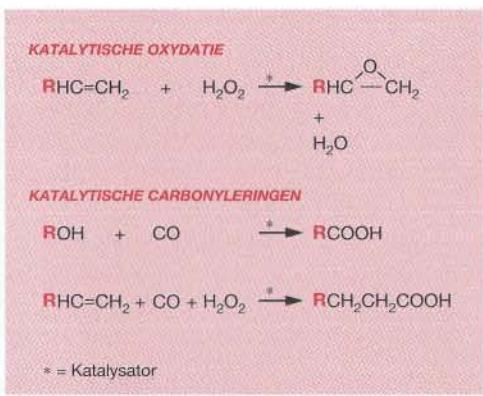
Volgens sommigen zal deze benadering te simpel zijn. Natuurlijk is de hoeveelheid afval, ofwel de genoemde E-factor, belangrijk, maar het maakt wel iets uit of het om keukenzout gaat of om zware metalen zoals cadmium, kwik, chroom enzovoort. Er is derhalve een meer verfijnde benadering nodig, die rekening houdt met de mate waarin het afval het milieu belast. Daarbij kunnen we gebruik maken van een zogenaamde milieuvriendelijkheidscoëfficiënt of schoonheidsgetal, in het Engels de *environmental quotient* EQ genoemd. Het EQ van een proces is het aantal kilogrammen afval per kilogram produkt (de E-factor), vermenigvuldigd met een onvriendelijkheidscoëfficiënt die we aanduiden met Q.

9. Chemici moeten bij het zoeken naar syntheseprocessen niet alleen letten op de opbrengst. Ook met de hoeveelheid en de aard van de bijproducten

10. Katalysatoren kunnen tal van reacties sneller laten plaatsvinden. Binnen de organische syn-

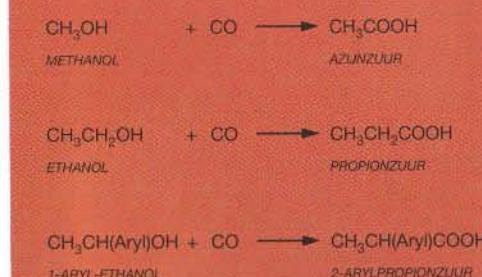
en de hoeveelheid energie die een proces verbruikt, moeten ze rekening houden. Katalysatoren zijn vaak milieuvriendelijke hulpmiddelen.

these zijn met name de katalytische oxydatie en de katalytische carbonylering populaire reacties.



10

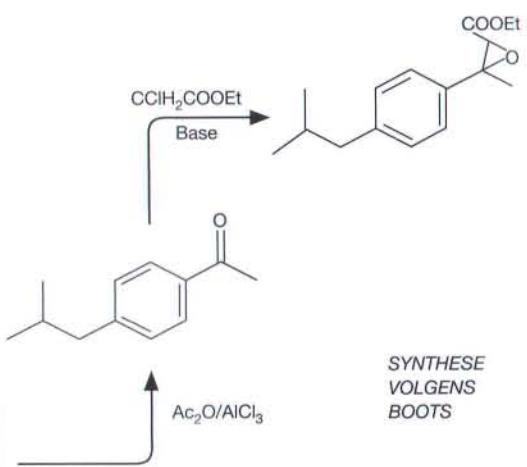
Hoe minder gewenst het afval is, des te hoger is de Q-waarde. Als we keukenzout een Q-waarde van 1 toekennen, dan geven we bijvoorbeeld aan chroomzouten een waarde van 100 mee. In de praktijk zal de hoogte van Q afhankelijk zijn van onder andere de giftigheid van het afval en de vraag hoe gemakkelijk een bepaalde afvalstroom opnieuw valt te gebruiken. Het zal duidelijk zijn dat over de hoogte van de Q-waarde valt te twisten. Eén ding staat echter vast, we hebben hier een mogelijkheid om de milieuvriendelijkheid van chemische processen te beoordelen.



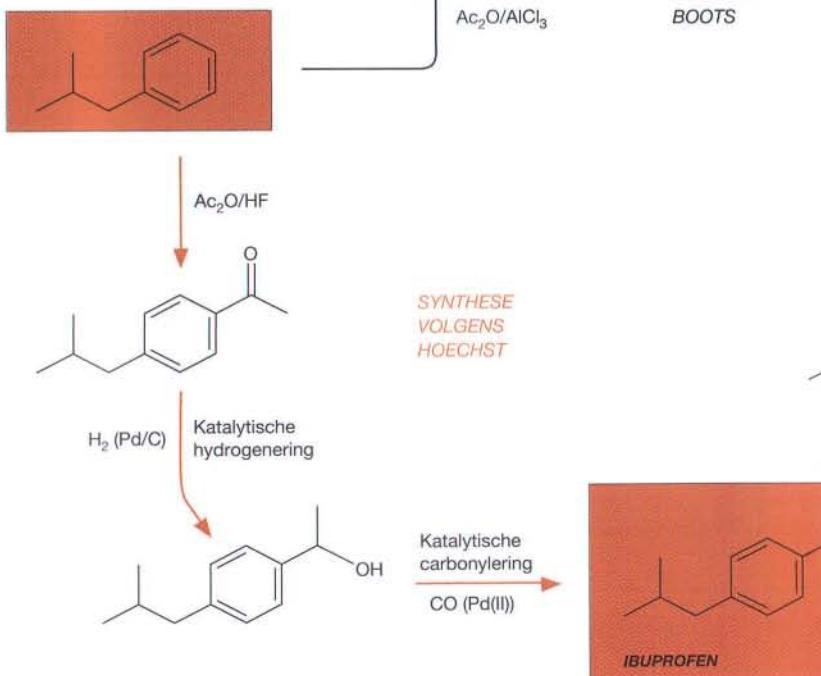
11

Industriële synthese van ibuprofen

Katalytische processen bieden vele voordelen, zoals vermindering van zoutlast, laag energieverbruik, vaak minder stappen en hogere selectiviteit. Bovendien kunnen katalytische processen alternatieven bieden voor het gebruik van 'stoichiometrische' ofwel grote hoeveelheden van toxische en gevaarlijke reagentia, zoals fosgeen en dimethylsulfaat. De grootschalige toepassing van enzymen, de katalysatoren van Moeder Natuur, kan daarbij

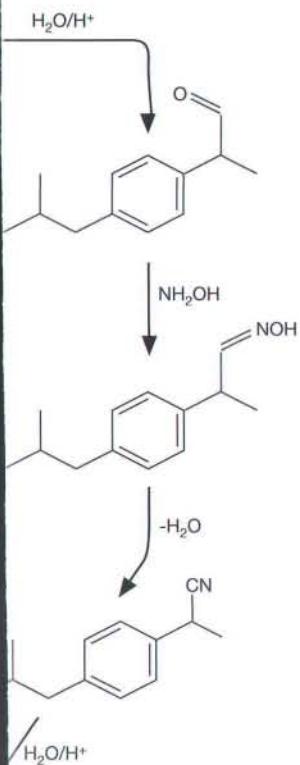


12 en 13. De klassieke synthese van de pijnstiller ibuprofen uit isobutylbenzeen vergt diverse reactiestappen, waarbij de opbrengst niet 100% is en tal van bijproducten ontstaan. Bij de nieuwe synthese zijn deze reacties vervangen door twee katalytische reacties, namelijk een hydrogenering – waarbij een alcohol ontstaat – en een carbonylering, die het eindproduct oplevert. Enige maanden geleden is de fabriek die volgens het moderne procédé werkt, in gebruik genomen.



12

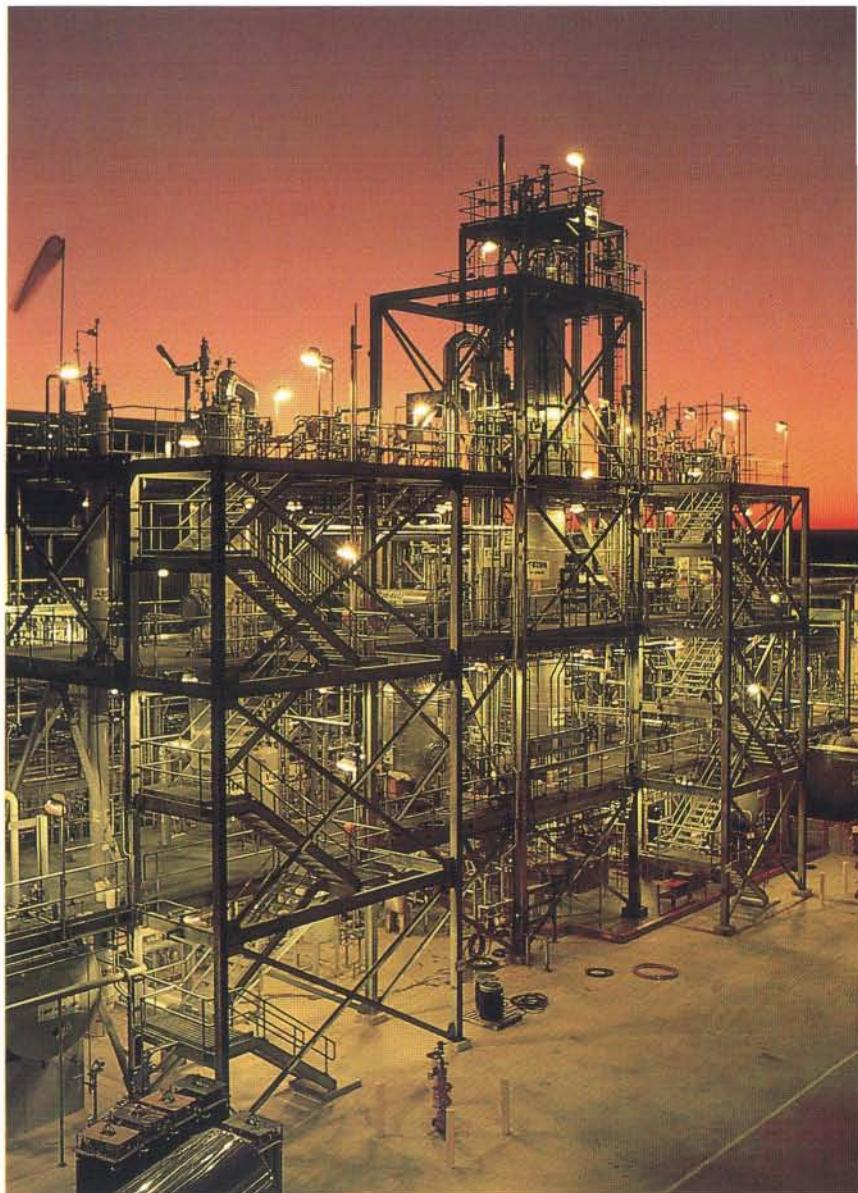
11. De katalytische carbonylering – een reactie met koolstofmonoxide – is toepasbaar op diverse uitgangsstoffen. Met methanol ontstaat azijnzuur; ethanol reageert tot propanazuur en uit 1-(*p*-isobutylfenyl)-ethanol ontstaat ibuprofen.



$\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$



13



een belangrijke rol spelen. Hierbij kunnen we ook denken aan de vervanging van reacties in gechloreerde koolwaterstoffen door enzymatische omzettingen in water.

Katalytische processen zijn efficiënter, schoner en milieuvriendelijker dan klassieke synthesen. Deze processen kunnen ook worden toegepast in de farmaceutische industrie.

Een voorbeeld daarvan is de synthese van het geneesmiddel ibuprofen. Ibuprofen is een belangrijk pijnstillend middel (analgeticum), waar onder andere veel reumapatiënten baat bij hebben. Wereldwijd produceert men er jaarlijks circa achtduizend ton van.

Hoe zullen we ibuprofen maken? Voor de synthese van deze verbinding, moeten we ons

procent. Het zal u inmiddels duidelijk zijn welk proces als winnaar te voorschijn is gekomen. Hoechst-Celanese en Boots hebben onlangs een *joint venture* opgericht voor de fabricage van ibuprofen via de groene route (afb. 13). Dit zouden we de 'ibuprofen light'-route kunnen noemen, daar zij is ontdaan van alle zoutballast.



14

14. Industriële afvalprodukten zoals vliegas en kalkverbindingen, zijn vaak toegepast in de wegenbouw en de aanleg van fietspaden.

15. De valfilmkristallisator maakt het mogelijk om organische verbindingen te zuiveren zonder daarbij oplosmiddelen te gebruiken. Dit systeem bestaat uit verticale buizen. Het proces is gebaseerd op het smelten van mengsels en herkristallisatie van zuivere verbindingen en vindt plaats in een dunne vloeistoffilm op het buisoppervlak.

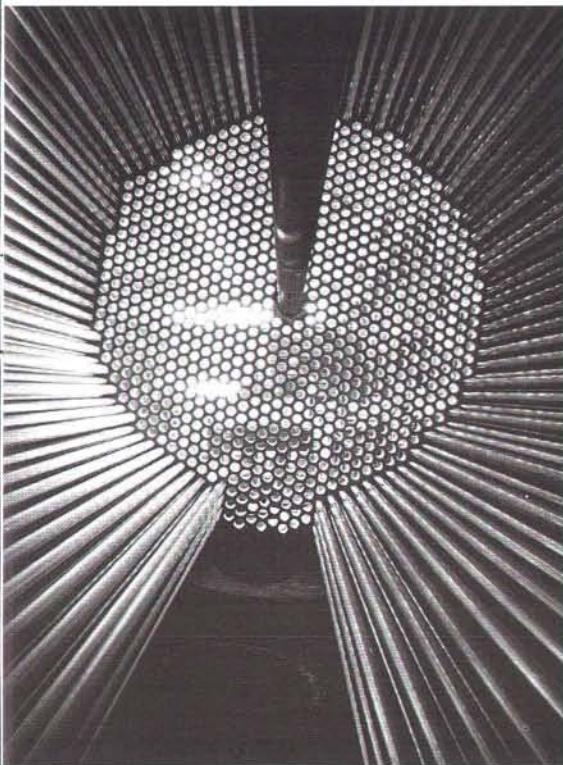
het azijnzuurproces van Monsanto nog even voor de geest halen. Analoog aan de vorming van azijnzuur uit methanol en koolstofmonoxide, kunnen we propionzuur uit ethanol en koolstofmonoxide verkrijgen. Op vergelijkbare wijze moet de reactie van 1-(*p*-isobutylfenyl)ethanol met koolstofmonoxide vervolgens ibuprofen opleveren (afb. 11). Het enige dat we nog moeten invullen, is de katalysator.

Afbeelding 12 laat zien op welke wijze ibuprofen werkelijk op industriële schaal wordt gemaakt. Het ene proces wordt uitgevoerd door de firma Boots, waar de pijnstillende verbinding is uitgevonden. Deze klassieke synthese kunnen we vergelijken met de andere, katalytische route die is ontwikkeld door Hoechst-Celanese. Vanaf het gemeenschappelijke tussenprodukt, *p*-isobutylacetofenon, bestaat de 'groene' route uit twee stappen, namelijk katalytische hydrogenering en carbonylering. In het proces bij de firma Boots zijn er vijf reactiestappen nodig. Bovendien heeft de groene route een atoomefficiëntie van honderd

Een andere draai

Bij de synthese van ibuprofen komt de stereochemie om de hoek kijken. Er bestaan namelijk twee soorten ibuprofenmolekülen. Het enige verschil tussen deze molekülen zit 'm in de manier waarop vier verschillende delen van het molecuul rondom het centrale koolstofatoom zijn geplaatst. Daardoor zijn er twee ibuprofenmolekülen die elkaar spiegelbeeld zijn, het zijn *stereo-isomeren*. Zo'n structuurschil zagen we ook bij cellulose en zetmeel optreden.

Het aan ibuprofen verwante geneesmiddel naproxen kan ook in twee spiegelbeeldvormen voorkomen. Maar een van die twee vormen veroorzaakt bijwerkingen. Daarom is naproxen als een zuivere stereo-isomeer bij de apotheek te verkrijgen. Bij ibuprofen zijn zover bekend geen problemen bij bijwerkingen. In geneeskundig opzicht is er geen bezwaar tegen het vervaardigen van pillen die beide stereo-isomeren van ibuprofen bevatten.



15

Het is echter veel eleganter om alleen de actieve vorm van een geneesmiddel te produceren. Het andere isomeer is in het beste geval overbodige ballast, die slechts bijdraagt aan een lager rendement van de grondstoffen en derhalve minder milieuvriendelijk is. En zoals bij naproxen, kunnen er ook bij andere geneesmiddelen stereo-isomeren bestaan die ongezonde bijwerkingen veroorzaken, of die

schadelijk zijn voor het milieu. Een proces waarbij alleen de gewenste stereo-isomeer ontstaat, verdient daarom een verlaging van de Q-waarde, de onvriendelijkhedscoëfficiënt.

Om alleen de gewenste stereo-isomeer te synthetiseren, hebben chemici zogenaamde chirale katalysatoren nodig. Dergelijke katalysatoren bevorderen reacties waarbij een bepaalde stereo-isomeer ontstaat. Chirale katalysatoren bij uitstek zijn enzymen, de biologische katalysatoren van Moeder Natuur. Vandaar dat het gebruik van enzymen in de organische synthese de laatste jaren sterk toeneemt. Enzymen zijn tot meer in staat dan velen denken. Tal van enzymen kunnen namelijk meerdere reacties katalyseren. Ook past men op grote schaal de katalyse met bepaalde metaalcomplexen toe bij de synthese van zuivere stereo-isomeren.

Het is verstandig om in een zo vroeg mogelijk stadium van een synthese, de overbodige stereo-isomeren te verwijderen. De reden is duidelijk: voor elke produktiestap waarin we die ballast meeslepen, hebben we per kilo eindproduct twee maal zoveel oplosmiddel, reagentia en arbeidsuren nodig vergeleken met dezelfde stap uitgevoerd met zuiver materiaal. En als de atoomefficiëntie geen 100% is, is de hoeveelheid afval ook tweemaal zo groot.

De organische synthese – het in elkaar knutselen van waardevolle produkten uit eenvoudige grondstoffen – kan elegant zijn en kan op een schone, milieuvriendelijke wijze worden uitgevoerd. Maar om dit belangrijke doel daadwerkelijk te bereiken, moeten organici meer aan de EQ-waarden van hun synthesen denken en meer katalyse-bewust worden. Om met John Keats te spreken: “a clean process is a joy forever”.

Literatuur

Emsley J en Hibbert F. De magie van katalysatoren. Natuur & Techniek 1992; 60:1, Kijk op Wetenschap. Santen RA van. Katalyse. De katalysator van de twintigste eeuw. Natuur & Techniek 1992; 60: 9, 638-651.

Bronvermelding illustraties

Shell Nederland Chemie BV, Vestiging Moerdijk: pag. 684-685 (installatie).

Dr K. Müller, Hoffmann La Roche, Basel, CH: pag. 684-685 (molekuulmodel).

De Burg BV, Heerhugowaard: 3.

Landinrichtingsdienst, Utrecht: 4.

Pelt & Hooykaas, Rotterdam: 6 (foto).

Dow Benelux NV, Terneuzen: 8.

Degussa AG, Frankfurt, D: 9.

Pennebaker Design, Houston/BHC Company, Dallas, Tx., VS: 13.

Nederlandse Cementindustrie: 14.

Sulzer Chemtech, Winterthur, CH: 15.

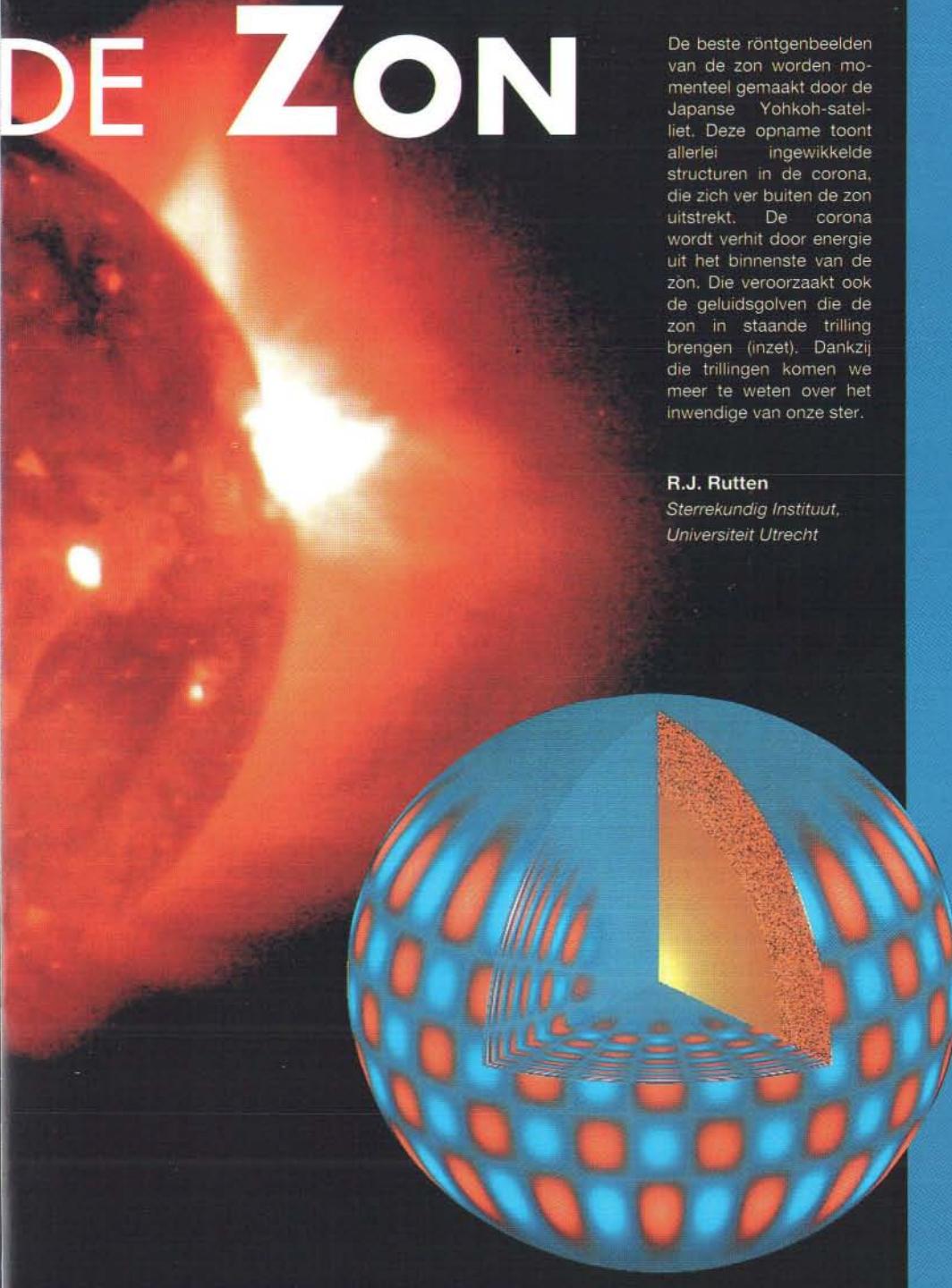
ZINGEN IN



Helioseismologie

De zon zingt. Beter gezegd, ze bromt. De zon trilt in een harmonisch akkoord van miljoenen tonen tegelijk, als een enorm kerkorgel met honderdduizenden pijpen. De tonen zijn geluidstrillingen met hele lage frequenties, rond 0,003 hertz. Ze zijn opgesloten in het inwendige van de zon; het oppervlak deint mee. Door de deining te analyseren meet men de inwendige structuur van de zon. Dit nieuwe, veelbelovende vakgebied heet *helioseismologie*. Er zijn grootschalige projecten voor op poten gezet, ondermeer de bouw van een kunstplaneet die tussen de zon en de aarde zal komen. Zelfs het inwendige van andere sterren dan de zon kan zo worden onderzocht.

DE ZON

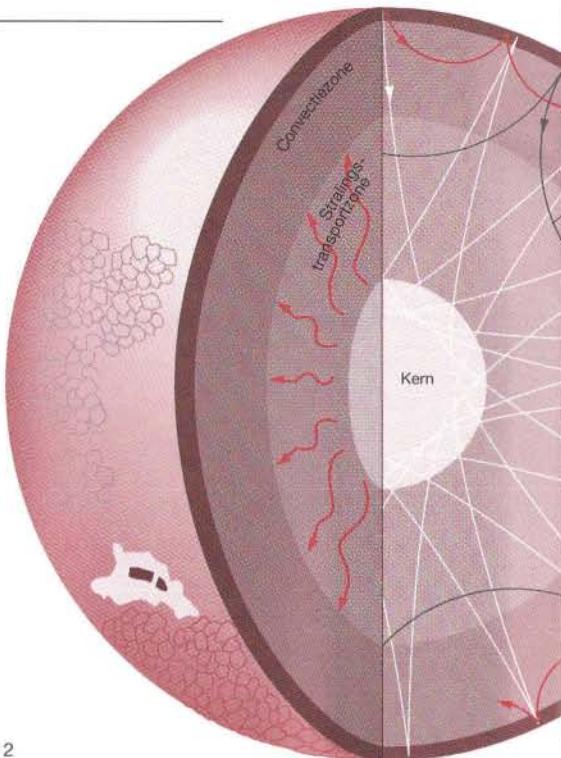


De beste röntgenbeelden van de zon worden momenteel gemaakt door de Japanse Yohkoh-satelliet. Deze opname toont allerlei ingewikkelde structuren in de corona, die zich ver buiten de zon uitstrekken. De corona wordt verhit door energie uit het binneste van de zon. Die veroorzaakt ook de geluidsgolven die de zon in staande trilling brengen (inzet). Dankzij die trillingen komen we meer te weten over het inwendige van onze ster.

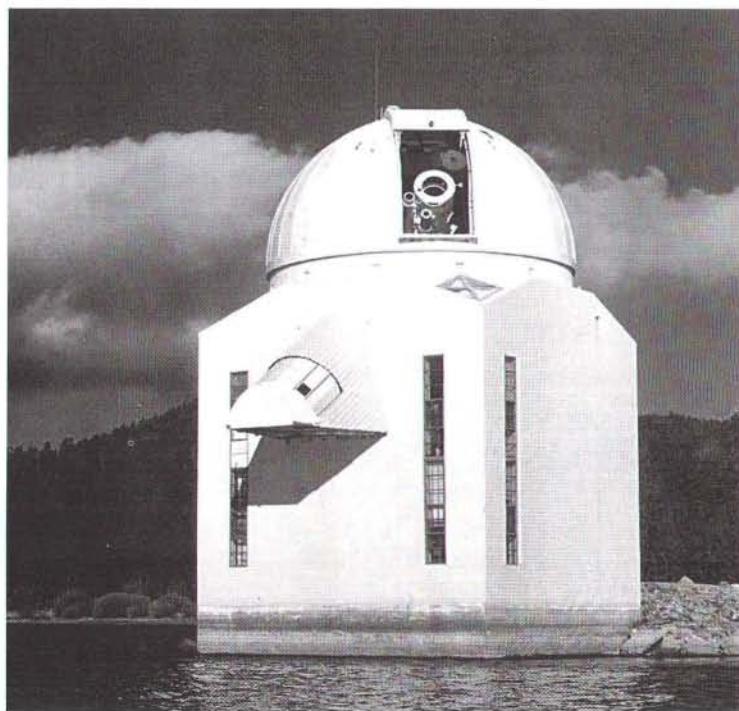
R.J. Rutten
*Sterrekundig Instituut,
Universiteit Utrecht*

De zon is een gasbol, en zoals in elk gas kunnen geluidsgolven zich ook in de zon voortplanten. Tussen de zon en de aarde kunnen ze dat niet, doordat de ruimte tussen de planeten vrijwel leeg is, leger dan het beste vacuüm in aardse laboratoria. Geluidsgolven kunnen de zon dus niet uit. Al rond 1950 werd geopperd dat zonnegeluid vooral net onder het zonsoppervlak wordt opgewekt. Daar wordt het transport van energie verzorgd door convectie, het opborrelen van hete gasbellen zoals in kookend water. De zonne-energie wordt geleverd door waterstoffsufie in het binnenste van de zon. De energie reist van daaruit langzaam naar het oppervlak, eerst als straling en dan door *convectie*, om daar te ontsnappen als het zonlicht dat wij zien (afb. 2).

Vlak onder het zonsoppervlak zijn de bewegingen in de convectiezone het heftigst. Daar blijken ze ook het meeste 'lawaai' te veroorzaken. Verrassend is dat dit lawaai vooral bestaat uit *eigentrillingen* van de hele zon. Tezamen vormen de miljoenen staande trillingen een harmonisch akkoord. Elk van deze trillingen is opgesloten in een trilholte, vergelijk-



2



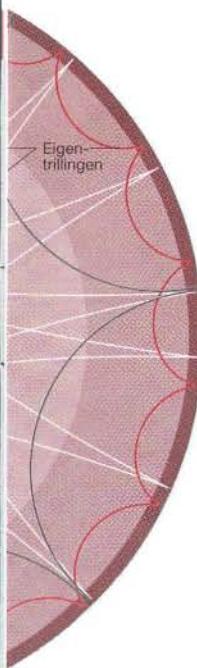
1

698

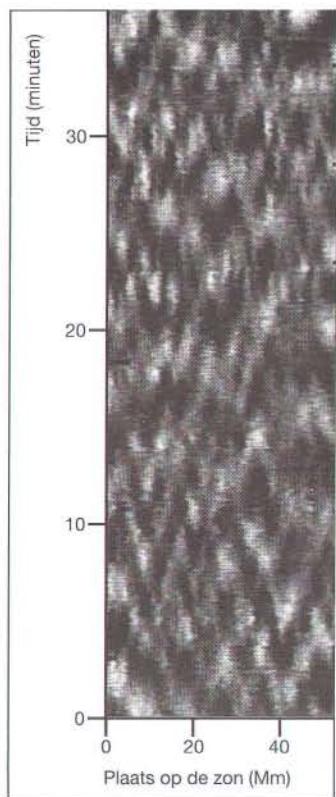
1. Het meeste onderzoek aan de zon wordt verricht vanuit speciale observatoria, zoals dit in Big Bear Lake in Californië.

2. In de binnenste delen van de zon treden de kernfusies op waaraan de zon zijn energie ontleent. Die wordt uiteindelijk aan het oppervlak uitgestraald. De heftige borrelingen in de convectiezone slaan eigentrillingen van de zon aan. Ze planteren zich als geluid voort door de hele zon en veroorzaken een deining op het zonsoppervlak.

3. Deze opname van een lijn (horizontale as) op het zonsoppervlak toont de beweging ervan in de tijd (verticaal). Wij is omhoog, zwart omlaag. Merk op dat de beweging van elk punt op de lijn zich elke vijf minuten herhaalt.



3



baar met de trilling in een orgelpijp: tussen een knoop aan het gesloten einde aan de basis van de pijp en een buik bij het open uiteinde aan de top (afb. I-1 en I-2). De zon is helemaal van gas, maar bevat toch zulke trilholten (zie Intermezzo I).

Hoe weten we dat de zon als een orgel trilt? Het begon met een ontdekking van Robert Leighton en zijn medewerkers van de sterrewacht op Mount Wilson in Californië. In 1960 kwamen zij tot de ontdekking dat het oppervlak van de zon beweegt met een typische periode van vijf minuten. Dat gebeurt in een wanordelijk patroon, waarin stukjes zonsoppervlak van zo'n 3500 kilometer doorsnede af en toe een reeks op-en-neerbewegingen maken met een typische uitslag van dertig kilometer. Leighton en de zijnen maaten deze bewegingen door de dopplerverschuiving van spectraallijnen in het zonnespectrum te registreren. In die tijd ging dat nog met fotografiische platen.

Dit trillingspatroon is heel warrig. Afbeelding 8 laat zo'n vlekkerig patroon zien. Het vergt een andere manier van kijken om er regelmaat in te ontdekken. Afbeelding 3 toont de ontwikkeling van het patroon in de tijd langs een reepje zonsoppervlak. Elk stukje zon beweegt op en neer met een periode van vijf minuten. De zig-zagpatronen in de afbeelding hebben hellingen die men kan interpreteren als de snelheid waarmee het patroon zich over het zonsoppervlak voortplant. De zo bepaalde snelheden bedragen vijftig tot honderd kilometer per seconde. Dat is veel groter dan de geluidssnelheid, die aan de buitenkant van de zon zeven kilometer per seconde bedraagt. Dit geeft aan dat de waargenomen golff patronen in de vijf-minutentrilling geen echte golven zijn, maar het gevolg zijn van golfinterferentie. In een haven zie je dat soms ook, bij de weerkaatsing van golven tegen een kademuur. Het snijpunt tussen twee elkaar kruisende golven kan zich veel sneller verplaatsen dan de golven zelf.

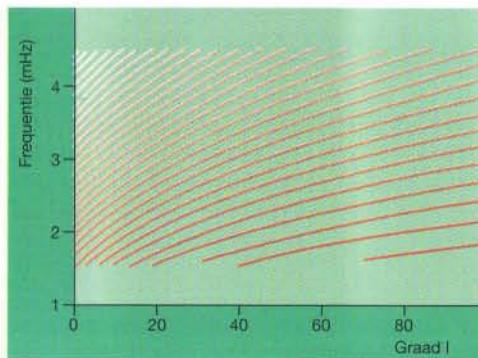
De warrigheid van de vijf-minutentrilling ontstaat doordat niet slechts enkele, maar miljoenen eigentrillingen van de zon met elkaar interfereren. Ze versterken elkaar en doven elkaar uit. De resulterende amplitude van zo'n dertig kilometer komt overeen met hun statistisch gemiddelde (de wortel uit het aantal trillingen maal de gemiddelde amplitude per trilling). De vijf-minutentrilling is dus niets anders dan de schijnbaar wanordelijke resultante van een in werkelijkheid heel ordelijk patroon van eigentrillingen, een harmonisch akkoord dat men gerust 'zonnemuziek' mag noemen. Het akkoord omvat echter zoveel tonen, dat het resultaat als ruis overkomt.

Vondst door een computer

Het inzicht dat de vijf-minutentrilling uit eigentrillingen van de hele zon zou kunnen bestaan (zie ook Intermezzo I), kwam pas tien jaar na Leighton's ontdekking van de trilling, met een vondst die feitelijk door een computerprogramma werd gedaan. Roger K. Ulrich, toen student aan het California Institute of Technology, berekende zonsmodellen met daarin een gedetailleerde beschrijving van de convectie. In zijn programma bleken eigentrillingen te ontstaan die hij eerst aan numerieke instabiliteiten toeschreef. Hij kon echter geen

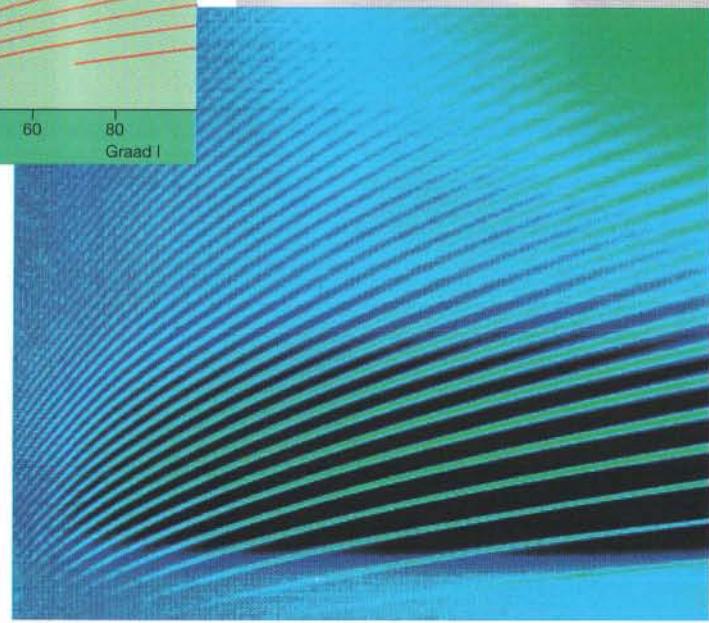
programmeerfout vinden en besloot tenslotte dat de eigentrillingen fysisch juist waren. Dat betekende dat ze ook in de echte zon kunnen worden opgewekt.

Ulrich schreef een kort artikel met de suggestie dat zulke eigentrillingen de verklaring van de vijf-minutentrilling zouden kunnen vormen. Hij voorspelde daarin dat in een f-l-diagram zoals in afbeelding 4, waarin de frequentie f is uitgezet tegen het aantal golven l rondom de zon, parabolen te zien zouden zijn. In 1975 lukte het de Duitser F.-L. Deubner (let op zijn voorletters) als eerste deze f-l-parabolen in waarnemingen van de vijf-minutentrilling op te lossen. Dat gaat pas bij metingen van voldoend lange tijdsduur. Afbeelding 5 toont het resultaat van een moderne waarneming waarin de vijf-minutentrilling gedurende twaalf dagen werd gevolgd. Hierin zijn de parabolen van de grondtoon en een hele reeks boventonen goed gescheiden.



4

4 en 5. De frequentie f uitgezet tegen de graad l – het aantal golven rond de zon – in een zogenoemd f-l-diagram resulteert in parabolen die de eigentrillingen van de zon kennschetsen. 4 is een theoretisch diagram. 5 werd waargenomen met een zonneleescoop op Hawaii, gedurende 12 achtereenvolgende dagen. Graad l loopt van links naar rechts van 10 tot 300, de frequentie neemt van onder naar boven toe van 1,5 tot circa 8 milliherz.



5

De zon als orgel

In de zon worden geluidsgolven opgewekt door de convectieve bewegingen net onder het oppervlak. Het oppervlak vormt een open uiteinde voor geluidsgolven die naar buiten lopen, terwijl binnenwaarts lopende golven worden omgebogen door de inwaartse temperatuurstijging (afb. I-2). Met toenemende temperatuur planten geluidsgolven zich sneller voort. De onderkant van een scheef naar beneden lopend golffront loopt sneller dan de bovenkant; golffronten worden daardoor omgebogen. De zo aan het oppervlak en in het inwendige gereflecteerde golven interfereren. Door versterking en uitdoving blijft een patroon van staande golven over, met een of meer knopen en buiken onderweg. Zulke interferentie is er loodrecht op het oppervlak, maar ook horizontaal rondom de zon.

De golff patronen van de eigentrillingen worden gekarakteriseerd door de gehele getallen n en l . Het getal n meet het aantal knopen tussen het oppervlak en de reflectiediepte in het inwendige. Dit getal is vergelijkbaar met het aantal knopen langs een orgelpijp die de harmonische reeks daarvan bepalen (de grondtoon en de opstapeling van boventonen: octaaf, octaaf + kwint, octaaf + kwint + kwart, octaaf + kwint + kwart + grote terts enzovoort).

Het getal l duidt het aantal golven rondom de zon aan. Rondom is er ook interferentie; een



I-1



I-1 en I-3. Een ruisende luchtstroom slaat in elke orgelpijp een andere verzameling eigenfrequenties aan. Dat zijn de grondtoon, met een golflengte die precies 0,5 maal in een halfopen trilholte past, en een reeks boventonen die daar precies 1,5, 2,5, 3,5 enz. maal in passen.

I-2. De trilholten in de zon worden begrensd door het zonsoppervlak dat de golven naar beneden kaatst. Naarmate ze dieper reiken worden ze sterker afgebogen ten gevolge van de toenemende temperatuur, zodat ze uiteindelijk het oppervlak weer bereiken en weer worden weerkaatst.



I-2

vast patroon van staande golven komt echter alleen te voorschijn voor die golven die na een hele omloop met zichzelf in de pas lopen. De verdeling over de bol wordt beschreven als dambordvelden, sinaasappelparten en/of breedteringen, waarbij l het aantal knopen rondom de zon aanduidt.

Bij elke eigentrilling (n, l) hoort een specifieke trilholte. Voor alle trilholten vormt het zonsoppervlak een open uiteinde, maar de diepte waarop de inwendige reflectie plaatsvindt, hangt af van de schaalgrootte van de golf. Hoe groter het stuk zonsoppervlak dat op en neer golft, hoe dieper de denkbeeldige orgelpijp steekt. De golven met kleine l , die maar enkele knopen en buiken rondom de zon hebben, komen tot ver onder de convectiezone.

Iedere eigentrilling heeft een specifieke bijbehorende frequentie f (toonhoogte). Deze geeft het aantal trillingen per seconde (herz) en is het omgekeerde van de periode P : $f = 1/P$. Afbeelding 4 toont de frequenties van vele (n, l)-combinaties. De lokaties van de mogelijke trillingen in dit f, l -diagram liggen op parabolen die met n genummerd zijn. De onderste parabool is de grondtoon met $n=0$, de eerstvolgende heeft één knoop onderweg ($n=1$), de volgende twee enzovoort. Bij een orgelpijp wordt de frequentie in de octaafsprong van $n=0$ naar $n=1$ precies verdubbeld (met een extra knoop halverwege de pijp), maar in de zon is de frequentietoename van $n=0$ naar $n=1$ kleiner, doordat de temperatuur en daarmee de geluidssnelheid inwaarts sterk toenemt.



I-3

Langs elke parabool zijn de mogelijke eigentrillingen met graad l genummerd. Doordat de zon draait, worden deze ook nog in een aantal subtonen gesplitst. Hiervan liggen de frequenties heel dicht bij elkaar. Ze zouden samenvallen als de zon niet draaide, omdat er dan geen verschil is tussen golven die met de rotatie mee lopen en degenen die daar juist tegenin bewegen. De parabolen lopen naar rechts op, doordat eigentrillingen die minder diep steken (grotere l) alleen hetzelfde aantal knopen kunnen hebben tussen zonsoppervlak en steekdiepte bij kleinere golflengte en dus bij grotere frequentie f .

De zon trilt op al deze frequenties. De trillingen van ongeveer 0,0033 Hz (en dus een periode van vijf minuten) zijn het sterkst. Per trilling beweegt het zonsoppervlak maximaal zo'n vijftig meter op en neer, met een snelheid van hooguit twintig centimeter per seconde.

Helioseismologie

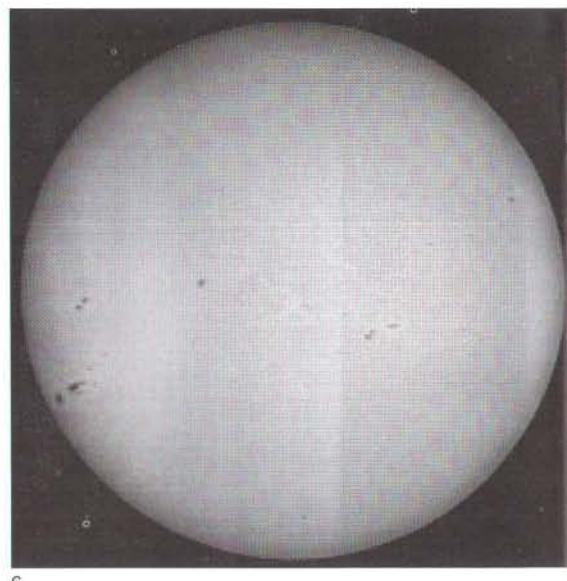
Toen astronomen in de vijf-minutentrilling eenmaal het interferentiepatroon van zo'n tien miljoen eigentrillingen hadden herkend, was de helioseismologie geboren. De trilholten bepalen de frequenties (toonhoogen) van de eigentrillingen. De frequenties, die kunnen worden gemeten aan het meedeinen van het zonsoppervlak, verschaffen informatie over de onzichtbare lagen daaronder. De voornaamste te metenbare parameters zijn de diepte en de gemiddelde rotatiesnelheid van elke trilholte. Omdat de miljoenen eigentrillingen afhankelijk van de parameters n en l (Intermezzo I) al lemaal hun eigen diepte bereiken, variërend van zeer ondiep tot ver onder de convectiezone, is het in principe mogelijk de temperatuur en de rotatiesnelheid door de hele zon heen nauwkeurig te peilen.

De metingen van het temperatuurverloop hebben tot dusver niet tot grote verrassingen geleid en zeker niet tot grote wijzigingen in de huidige theorieën voor sterpbouw en sterevolutie. Er was twijfel aan de juistheid daarvan, omdat er reeds lang een onverklaard tekort is aan waargenomen zonneneutrino's. De frequenties van de eigentrillingen blijken echter heel goed te kloppen met de structuur van de zon zoals die eerder was afgeleid uit computerberekeningen. Dat is in feite een triomf voor de gangbare theorie. Wat er met de neutrino's mis is blijft onduidelijk (mijn artikel hierover in Natuur & Techniek van twintig jaar geleden is helaas nog steeds geldig).

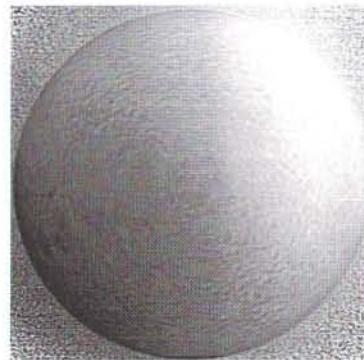
De inwendige zonsrotatie is interessanter. De zon wint niet in haar geheel, zoals de vrijwel starre aarde, maar bezit een *differentiële* rotatie: verschillende delen van de zon draaien met ongelijke omwentelingsduur. Voor het zonsoppervlak is dat al lang bekend uit waarnemingen van zonnevlekken. Bij de polen duurt de aswenteling van de zon 36 dagen, bij de evenaar slechts 25 dagen. Uit de seismologische metingen blijkt dat ook binnenaarts differentiële rotatie optreedt: de lagen binnena-

6, 7 en 8. GONG-apparatuur stelde deze opname van de zon (6), samen uit 3600 beelden die in een minuut werden gemaakt. Dopplermetingen via hetzelfde apparaat verraden de beweging van het zonsoppervlak (7). Wit is naar ons toe, zwart van

ons af. Wat in deze opname vooral opvalt is de beweging in de gezichtsrichting tengevolge van de draaiing van de zon. Wanneer we die elektronisch van het beeld aftrekken zien we dat de hele zon is bedekt met op-en-neerbewegende gebieden (8).



6



7



8

Meting van oppervlakte deining

In de helioseismologie en de asteroseismologie registreert men de deining van het oppervlak van een ster die wordt veroorzaakt door de interferentie van zeer veel eigentrillingen. Het ontrafelen van de interferentiepatronen gaat met Fourieranalyse en vereist meetreeksen van heel lange meetduur (zie Intermezzo III). Hoe gaat het meten zelf in zijn werk?

Er zijn twee verschillende meetprincipes: men meet de verticale golfsnelheid van het oppervlak door middel van het dopplereffect, of men meet de veranderingen die de golven te weegbrengen in de intensiteit van de uitgezonden straling. Beide signalen zijn klein. De periodieke variatie die de vijf-minutentrilling aangeeft in de helderheid van het zonlicht, bedraagt slechts enkele miljoensten daarvan. Slechts in nauwkeurige metingen gedurende lange tijdsduur, waarover de stoorsignalen wegmidelen, komen de eigentrillingen te voorschijn. Dat is ondermeer gedaan met het ACRIM-instrument aan boord van de Solar Maximum Mission. Meting vanuit de ruimte maakte het daarbij mogelijk de vereiste nauwkeurigheid van $1:10^7$ te halen. Voor telescopen op de grond staat de onrust in de aardatmosfeer dat niet toe.

In dopplermetingen volgt men het heen en weer schuiven van een spectraallijn. De golflengte daarvan verandert met de snelheid van de laag waarin de lijn ontstaat. De dopplerverschuiving wordt gegeven door de formule $\lambda - \lambda_0 = \lambda_0(v/c)$, waarin λ de gemeten golflengte is, λ_0 de rustgolflengte die de spectraallijn zou hebben als de laag niet op en neer beweegt, v de snelheid is in de gezichtsrichting en c de lichtsnelheid ($300\,000\text{ km}\cdot\text{s}^{-1}$). Op de gemeten snelheid zijn correcties nodig voor de snelheidscorrecties van de zonsrotatie en de aardrotatie langs de ge-

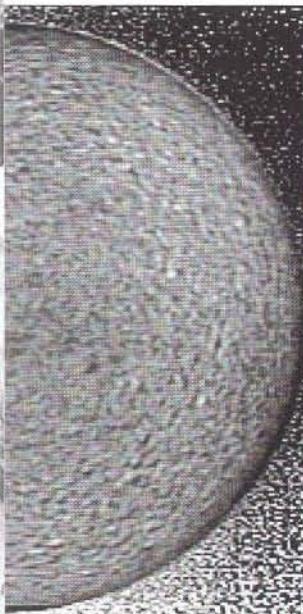
zichtslijn, voor de invloed van de aardatmosfeer en voor andere bewegingen in het zonngas.

In de metingen waarmee Leighton en de zijnen in 1960 de vijf-minutentrilling ontdekten, maakten zij gebruik van een gewone zonnespectrograaf om de dopplerverschuiving te meten. Hun truc was dat ze dat deden voor grote delen van het zonsoppervlak tegelijk, met een slimme fotografische techniek om de lijnverschuiving om te zetten in zwarting op de plaat. Ook Deubner, die voor het eerst de parabolen in het f-l-diagram oplost, verrichtte zijn metingen met een normale zonnespectrograaf. Tegenwoordig gebruikt men speciale apparatuur voor dopplermetingen, die een veel betere nauwkeurigheid, met name stabiliteit, biedt dan de klassieke spectrografen. Het gaat hierbij om resonantiecellen en om Michelson-interferometers.

In resonantiecellen wordt zonlicht toegevoerd aan een klein glazen vat waarin zich kalium- of natriumgas bevindt. Dat gas absorbeert de kalium- of de natriumlijnen in het zonlicht. Om de cel wordt een sterke magneet geplaatst die een Zeemansplitsing van deze absorptie levert. Daarmee worden twee 'voelertjes' in het zonlicht geschapen, waarmee de verschuiving van de spectraallijn nauwkeurig kan worden geregistreerd. De stabiliteit van zulke metingen is uitzonderlijk hoog ($1:10^{11}$), doordat de grootte van de golflengtesplitsing tussen de twee absorptiepieken alleen wordt bepaald door de sterkte van de magneet, en die verandert niet.

In Michelson-interferometers wordt zonlicht gemengd met een spectraallijn van laserlicht. Het principe lijkt op de techniek die een pianostemmer gebruikt als hij de spanning van een snaar regelt door naar zwevingen tussen twee noten te luisteren. De interferometer vertaalt het golflengteverschil tussen een spectraallijn in het zonlicht en de laserlijn in modulatie van de uittredende intensiteit. Bij dopplerverschuiving van de spectraallijn verandert de intensiteitszweving in fase. Zulke faseveranderingen kunnen zeer nauwkeurig worden gemeten.

Naast de eis van grote meetnauwkeurigheid is er ook de eis van lange meetduur (zie Intermezzo III). Bij een gewone zonnetelescoop heeft men al snel problemen met de beperkte daglengte. Een meetduur van hooguit een uur of twaalf (op een wolkenloze 21e juni!) is nog veel te kort voor het nauwkeurig meten van lage-l-geluidstrillingen en hoge-f-zwaartetrillingen waar men zich nu vooral op concentreert. Hoe krijgt men een langere meetduur? Er zijn drie mogelijkheden: Antarctica, netwerken rondom de aarde en ruimtetelescopen.



Vanaf Antarctica wordt al jaren helioseismologie bedreven. Op de Scott-Amundsenbasis op de zuidpool draait in de zuidelijke zomer (onze winter) de zon op vaste hoogte boven de horizon rond. De atmosfeer is er vaak stabiel en zonder waterdamp. Perioden van ononderbroken zonneschijn van honderd uur komen regelmatig voor. Hier zijn, met bescheiden telescopen, door Franse en Amerikaanse onderzoekers resultaten van hoge kwaliteit verkregen.

De tweede oplossing is netwerken van telescopen rond de aarde te bouwen, zó dat de zon altijd wel in tenminste één telescoop waarneembaar is. Franse en Engelse helioseismologen hebben al zulke netwerken in bedrijf; deze werken respectievelijk met natrium- en kaliumresonantiecellen. Een bijzonder

bedrijven. Dit zal gebeuren met een stoutmoedig project waarin de Europese ruimtevaartorganisatie ESA de hoofdrol speelt. Dit is de SOHO-missie, waarmee men beoogt een kunstplaneet te plaatsen in het punt tussen aarde en zon waar de zwaartekracht van de aarde juist wordt gecompenseerd door die van de zon. Daarin zal de SOHO (Solar and Heliospheric Observatory) met de aarde mee om de zon bewegen, in ononderbroken zonneschijn en zonder de storende heen-en-weerbeweging van satellieten die om de aarde draaien. De dopplerverschuivingen die met de baan samenhangen zijn daar minimaal. SOHO zal helioseismologie bedrijven met een natriumresonantiecel en een Michelson-interferometer. De lancering is, als alles goed gaat, in 1995.



II-1

ambitieus netwerk wordt momenteel voltooid door het National Solar Observatory in de VS. Het heeft een toepasselijk acroniem (GONG = Global Oscillations Network Group) en zal bestaan uit zes geheel geautomatiseerde telescopen op de beste lokaties op aarde, elk voorzien van een Michelson-interferometer. GONG zal beginnen met waarnemen in 1994 en zal per jaar maar liefst een terabyte gegevens leveren ($1 \text{ Tbyte} = 10^{12} \text{ byte}$).

Tenslotte is het natuurlijk het beste (maar ook het duurste) om helioseismologie vanuit de ruimte te



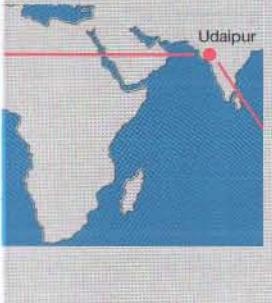
II-2

INTERMEZZO II



II-3

I-1, II-2 en II-3. Slechts met metingen van lange duur kunnen de eigentrillingen van de zon tot in detail worden bestudeerd. Lang meten kan op de Zuidpool (I-1), waar deze telescoop's zomers dag en nacht in het zonnetje staat. Voor het GONG-project (II-2 en II-3) staan binnenkort op zes plaatsen op aarde containers met apparatuur, waardoor de meting ononderbroken voortgang kan vinden.



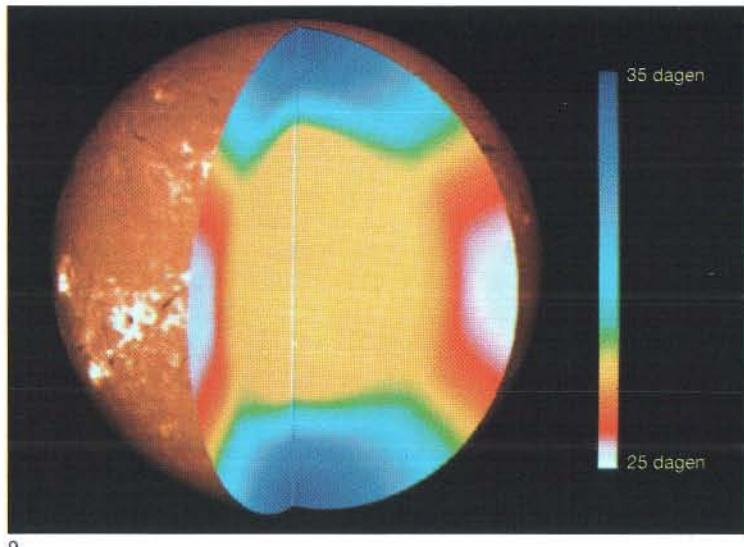
9. De zon draait niet als een starre bol. Helioseismologie verschafft inzicht in de omwentelingssnelheid van de diepere delen van de zon. Die blijken 25 tot 35 dagen over een omwenteling te doen.

in de zon draaien voor een groot deel langzamer rond dan de buitenkant. De nieuwste metingen laten zien dat de zon min of meer roteert alsof zij is opgebouwd uit starre cilinders (afb. 9). De rotatie van de diepste delen van de zon is nog niet goed gemeten, maar er zijn aanwijzingen dat die weer aanzienlijk sneller rond draaien.

Nieuw licht op de zon

De helioseismologische metingen van zowel de diepte als de rotatie van de trilholten reiken tot dusver niet veel dieper dan halverwege de zon. Dat komt doordat de eigentrillingen met kleine l , die het diepste reiken, erg kleine amplituden hebben. De trillingen met $l > 100$ zijn sterker aanwezig. Toch is het erg interessant juist de diepere zonneroerselen te meten.

In de eerste plaats is er de hoop dat men uit zulke metingen meer te weten komt over de *dynamo* in de zon. Dat de zon een dynamo heeft staat buiten kijf; ze bezit immers een sterk magnetisch veld. Het is echter volstrekt onduidelijk hoe deze dynamo werkt. Het magnetisch veld dat we aan de oppervlakte van de zon zien uitbreken, is zeer ingewikkeld. Het bestaat vooral uit *fluxbuizen*, dunne sliertjes van zeer sterk magnetisch veld (0,15 tesla; het aardmagneetveld dat onze kompassen richt is zelfs bij de magnetische polen maar 0,00006

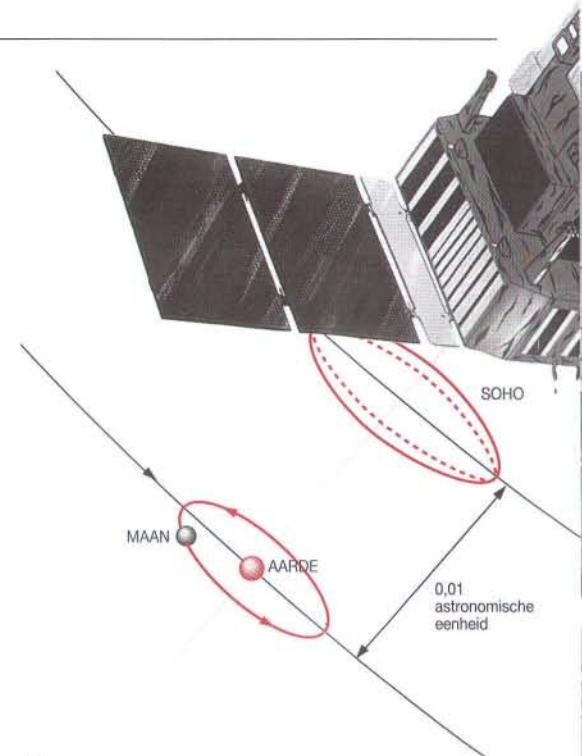


9

T). Deze fluxbuizen klonteren op het oppervlak samen tot actieve gebieden en zonnevlekken. In de meer naar buiten gelegen chromosfeer en corona zorgen ze voor allerlei structuren (protuberansen, filamenten, spikulen en coronale lussen) en voor spectaculaire processen en explosies zoals zonnevlammen. De totale magnetische veldsterkte op het zonsoppervlak wisselt met de bekende elfjarige cyclus, waarin de magnetische activiteit sterk stijgt en daalt. Daarin wordt ook de gemiddelde polarisatierichting omgepoold, met wisseling van teken tussen noordelijk en zuidelijk zonnehalfrond.

De magnetische verschijnselen vormen de hoofdmoot van het moderne zonneonderzoek, dat daarmee een sterk plasmafysische inslag heeft gekregen. Het is daarin zaak beter begrip te krijgen van de onbekende dynamo in het zonsinwendige die voor dit alles zorg draagt.

Verder is het interessant de inwendige structuur van de zon onder de convectiezone te bepalen, dus van de *radiatieve* zone waar het energietransport door straling wordt verzorgd. Ook is meting wenselijk van het temperatuurverloop in de binnenste delen van de zon, waar de kernfusiereacties optreden. Wellicht werpt kennis over de temperatuur in het diepste deel van onze zon nieuw licht op het klassieke probleem van de ontbrekende neutrino's.



10

10. SOHO is een satelliet die in 1995 in een baan tussen aarde en zon wordt geplaatst. De satelliet bevindt zich dan voortdurend op een plek

waar de zwaartekracht van aarde en zon elkaar opheffen. Op deze manier kan SOHO continu waarnemingen verrichten aan de zon.

Fourieranalyse: transformatie en resolutie

INTERMEZZO III

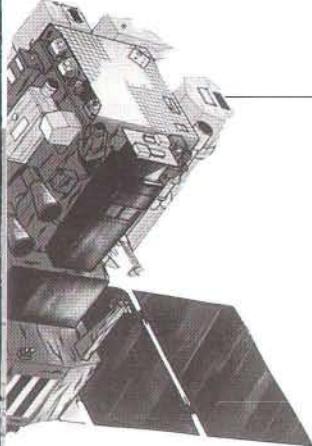
Fourieranalyse is de wiskundige manier om te beschrijven wat elke muziek liefhebber zonder moeite doet: amplitudepatronen ontleden in golfcomponenten. Als je naar een muziekstuk luistert volgt je trommelys de amplitude van de drukgolven die je oor bereiken: op elk moment is dat slechts één enkele uitslag. Toch ben je al luisterend in staat om daar een mengeling van toonhoogten in te onderscheiden. Dat is Fouriertransformatie.

Een beroemde stelling van Fourier zegt dat je elk signaal, mits continu aanwezig, tot op willekeurige nauwkeurigheid kunt beschrijven als een som van sinussen en cosinussen. Een rechthoekige blokfunctie, bijvoorbeeld, kan heel precies benaderd worden door een som van sinussen met afnemende golflengte. Fouriertransfor-

matie is het ontleden van een gegeven signaal in zulke sinusvormige componenten. Dat is hetzelfde als toonhoogten onderscheiden in geluid.

De eis van continuïteit is nodig omdat voor voldoende grote precisie slechts een voldoend groot aantal metingen volstaat. In de muziek is dat direct duidelijk: alleen van een lang aangehouden toon hoor je de hoogte precies. De hooboëst die een A blaast om het orkest te laten stemmen, houdt 'n A heel lang aan. Een pauzeslag is veel moeilijker te intoneren.

In de helioseismologie houdt deze eis in dat er zeer langdurig moet worden gemeten. Scheiding van de parabolen in het *f-l*-diagram (afb. 5) en precieze meting van de frequenties van de eigentrillingen van de zon, vereisen metingen die de lengte van de dag ruim te boven gaan.



11. Magnetische processen in het diepe binnenvan de zon veroorzaken structuren zoals zonnevlekken en zonnevlammen. Metingen aan de gestage deining van het oppervlak kunnen ons helpen om de magnetische processen beter te begrijpen.

Daar komt bij dat men niet alleen de frequenties (die overeenkomen met de temperatuur onderin de trilholte) en de frequentiesplitsingen (de rotatie van de onderkant van de trilholte) van de eigentrillingen kan meten, maar ook de trillingsterkten. Deze worden bepaald door alle processen die het aanslaan en de demping van de trillingen beïnvloeden. De precieze wijze waarop de eigentrillingen in gang worden gezet of worden gestopt, kan ons veel leren over de convectieve bewegingen en hun samenspel met het magnetisch veld in de zon.

Het accent in het onderzoek verschuift nu naar het met grote precisie meten van trillingen met lage ℓ , en vooral van die met langere perioden dan vijf minuten. De reden om naar de laatste te speuren, is dat frequenties kleiner dan 0,002 herz vermoedelijk duiden op g-trillingen. Dit zijn eigentrillingen waarin niet de gasdruk maar de zwaartekracht de terugwerkende kracht is die een verstoring in een golfbeweging omzet. De golven op zee zijn een speciaal (want oppervlakkig) voorbeeld van zulke zwaartegolven; interne zwaartegolven komen binnenin onze oceanen ook voor. Ze veroorzaken zeer grootschalige golfpatronen met geringe golfhoogte, die alleen met satellieten meetbaar zijn. Ook in de aardse dampkring bestaan interne zwaartegolven. In de zon kunnen zulke g-trillingen niet bestaan binnen de convectiezone waarin de geluidstrillingen juist worden opgewekt, maar wel binnen het radiatieve inwendige. Hun ontdekking (als ze bestaan en mits ze de convectieve buitenkant van de zon zover optillen dat het oppervlak meetbaar beweegt) zal een grote stap voorwaarts betekenen in de zonneseismologie.

Tenslotte wordt er reikhalzend uitgekeken naar *asteroseismologie*, het doen van vergelijkbare metingen aan andere sterren dan de zon. Omdat die zelfs in de grootste telescopen nog puntvormig worden afgebeeld, kan men hiervan alleen trillingen met heel lage graad ℓ meten. Zulke metingen zijn heel moeilijk doordat er, in vergelijking tot de zon, zo weinig fotonen beschikbaar zijn. Asteroseismologie is vanaf de aarde vrijwel ondoenlijk, aangezien de dampkring het licht sterk verstoort. Het wachten is op metingen vanuit de ruimte.



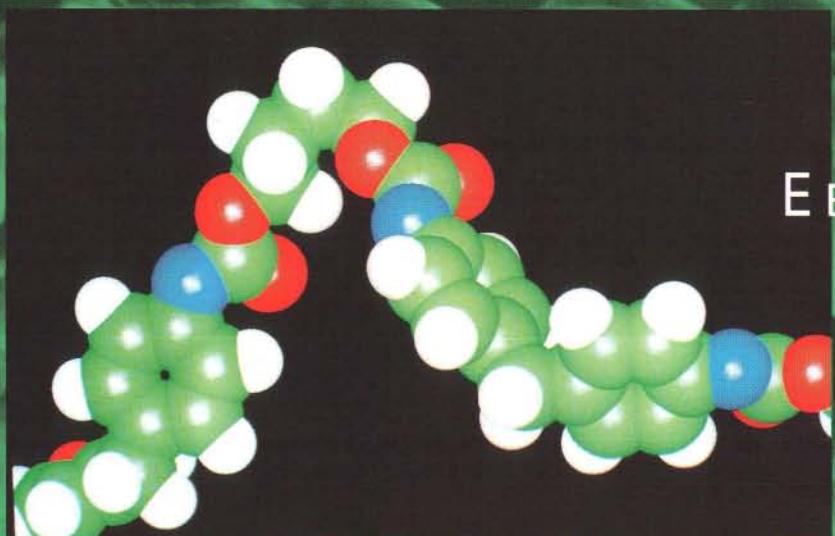
11

Literatuur

Rutten RJ. Zonnenuutrino's. Natuur & Techniek 1972; 40: 8, 427-437.
Rutten RGM, Schrijver CJ. Magneetvelden van de zon - Lichtend voorbeeld voor andere sterren. Natuur & Techniek 1985; 53: 11, 828-839.
Friedman H. Zon en aarde - Een warme relatie. Maastricht: Wetenschappelijke Bibliotheek, Natuur & Techniek, 1989.
Schrijver CJ. Helioseismologie - Waarneming van het inwendige van de zon. Zenit 1991; 18: 7/8, 269-273.

Bronvermelding illustraties

Lockheed Missiles & Space Company, Inc., Palo Alto, Californië: pag. 696-697, 11.
J.W. Harvey/NOAO, National Solar Observatory, Tucson, Arizona: pag. 697 (inzet), 6, 7, 8, II-1 en II-3
K. Libbrecht/California Institute of Technology, Pasadena, Californië: 1 en 9
Robert Ronan, Barry LaBonte, Doug Braun/Inst. for Astronomy, Univ. of Hawaii at Manoa, Honolulu, Hawaii: 5
Regionale VVV Zuid-Kennemerland, Haarlem: I-3
ESA/ESTEC, Noordwijk: 10



Als de huid beschadigd raakt, ontstaat er een wond. Een verwaarloosde wond kan uitdrogen of geïnfecteerd raken. Daarom moet een wond worden bedekt met een verbandmiddel dat uitdroging tegengaat en besmetting met bacteriën voorkomt. Er zijn maar weinig ideale verbandmiddelen. Sommige beschermen goed tegen infecties, maar laten te weinig vocht door. Anderen zorgen wel voor een goede vocht-afgifte, maar houden geen bacteriën tegen. Onderzoekers hebben nu een membraan ontworpen, dat wellicht kan voldoen aan de eisen die aan een goed wondbedekkingsmateriaal worden gesteld.

POREUZE BARRIÈRE

Op basis van polyetherurethaan is een membraan ontworpen met een bovenlaag met kleine poriën en een onderlaag met grote poriën, dat geschikt is als wondbedekkingsmiddel.

KUNST HUID

W.L.J. Hinrichs

Chemische Technologie/Biomedische Materiaal Techniek
Universiteit Twente



De huid is een natuurlijke barrière die het lichaam beschermt tegen schadelijke invloeden van buiten. Als er delen van de huid verloren gaan, valt deze bescherming weg. Er treden dan infecties met binnengedrongen bacteriën op of er ontstaan uitdrogingsverschijnselen door buitensporige verdamping van water. Dergelijke complicaties kunnen levensbedreigend zijn en belemmeren op zijn minst de wondgenezing.

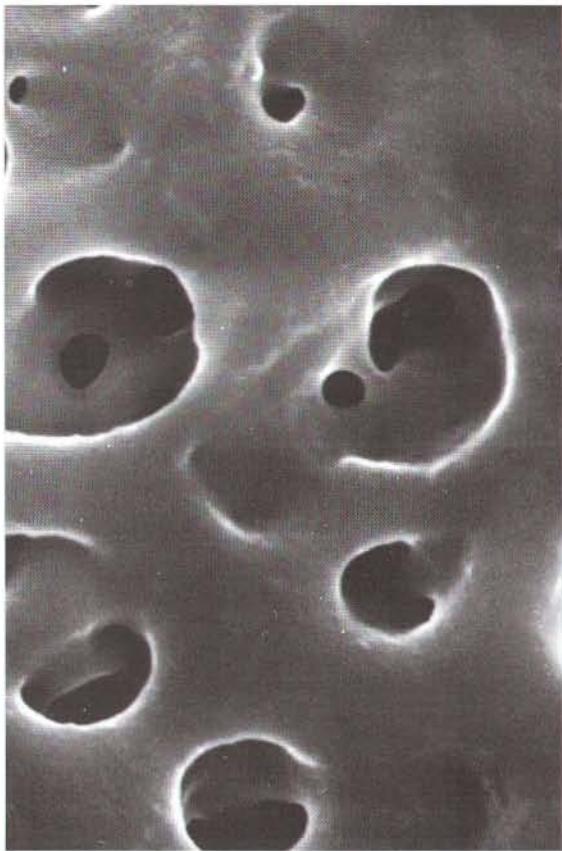
We voorkomen deze problemen door een wond van de omgeving af te schermen. Veel materialen waarmee men een wond kan afdekken, hebben een dichte structuur en vormen een kunstmatige barrière. Wonden produceren echter vocht. Het transport van vocht door dichte structuren beperkt zich tot verdamping van water door het materiaal. Dat is meestal een traag proces. Het wondvocht hoopt zich dan onder het materiaal op. Wie ooit een pleister op een snee in een vinger heeft geplakt, zal dit hebben gemerkt. De huid onder de pleister verbleekt en verwekt door het vochtige klimaat daar. Verder kan vochtophoping pijnlijk zijn en soms duwt het zelfs het behandelingsmateriaal van de wond af.

Wondvocht is een ideaal groeimedium voor bacteriën. Het is rijk aan voedingsstoffen. Bacteriën die voor het bedekken van de wond aanwezig waren, kunnen aanleiding geven tot infecties. Het wondbedekkend materiaal is dan ook regelmatig aan vervanging toe. Als het is vastgekoekt aan de wond, kan die daarbij weer opengaan. Bij iedere vervanging is het risico van binnendringende bacteriën aanwezig.

We verkrijgen een vlotte vochtafvoer als we een wond afdekken met macroporeuze, sponsachtige materialen. Door de hoge absorberende capaciteit hoopt er zich geen vocht onder het materiaal op. De sponsachtige structuur geeft ook een mechanische bescherming van de wond en kan bloedstelpend werken. Dergelijke materialen beschermen door hun open structuur de wond echter onvoldoende tegen uitdroging of het binnendringen van bacteriën. Een gesloten bovenlaag voorkomt soms een deel van deze bezwaren.

Een plastic velletje

Een ideaal wondbehandelingsmateriaal moet blijkbaar voldoen aan twee ogenschijnlijk tegenstrijdige eisen. Zo'n materiaal moet een

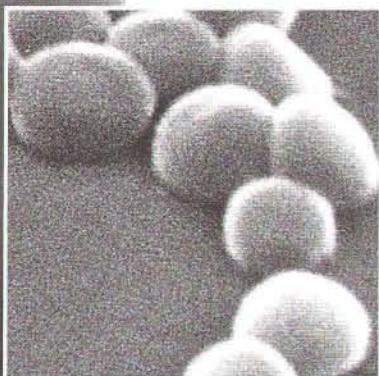


1

wond goed afsluiten om infecties en uitdroging te voorkomen en moet bovendien wondvocht doorlaten, om ophoping van wondvocht onder het materiaal te voorkomen. Een materiaal dat aan deze eisen voldoet, kan op de wond blijven zitten totdat de wond is genezen.

Onderzoekers bij de groepen Biomedische Materiaal Techniek van de Universiteit Twente en Thoraxchirurgie van het Thoraxcentrum van het Academisch Ziekenhuis Groningen, hebben een dergelijk materiaal ontworpen. Het hecht stevig aan het wondoppervlak, ademt, vergroeit met het weefsel en schept ideale fysiologische omstandigheden. Het materiaal maakt dan als het ware deel uit van de huid.

De onderzoekers kozen als basismateriaal polyurethaan. Het menselijk lichaam kan dit polymeer namelijk zeer goed verdragen. Polyurethaan is al veelvuldig in gebruik in allerlei

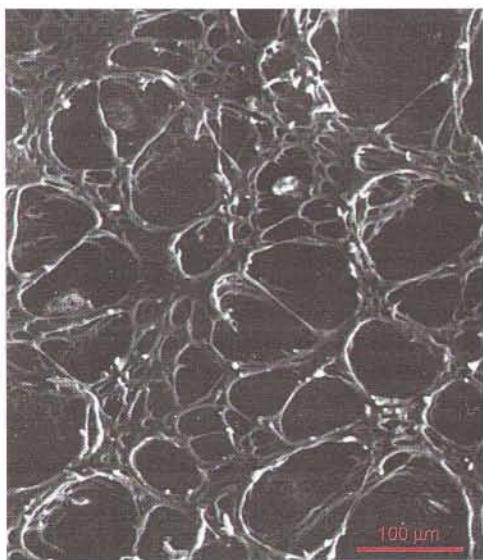


2

1, 2 en 3. Elektronenmicroscopische opnamen tonen de microporiën in de bovenlaag (1) en de macroporiën in de onderlaag van het huidvervangerende membraan (3). Bacteriën zoals *Staphylococcus aureus* zijn te groot om door de bovenlaag heen te dringen.



100 µm



3

implantaten zoals het kunsthart. Het is tevens flexibel en elastisch. Daardoor kan er een membraan van worden vervaardigd, dat ook op onregelmatige wondoppervlakken en nabij gewrichten kan worden aangebracht.

Om geen bacteriën door te laten, moet het bovenste laagje van het wondbedekkingsmateriaal zeer kleine poriën bevatten, met een diameter van nog geen $0,2 \mu\text{m}$. De microporeuze laag beperkt ook het vochtverlies door verdamping. De microporiën zijn met elkaar verbonden en vormen kanaaltjes waardoor wondvocht kan worden aangevoerd.

Onder deze microporeuze toplaag moet zich een laag bevinden die zowel microporiën (in dit geval is de poriediameter kleiner dan $10 \mu\text{m}$) als macroporiën (met een poriediameter van 50 tot $100 \mu\text{m}$) bevat. Deze laag dient voor de goede absorptie van wondvocht en een goede hechting van het materiaal aan het wondoppervlak.

Er zijn drie mechanismen die bijdragen aan een goede hechting van het membraan aan de wond. Onmiddellijk na het aanbrengen zuigt het zich aan het wondoppervlak vast door de capillaire werking van de poriën. Vervolgens neemt de hechting toe als het opgezogen bloed gaat stollen. De bloedstolsels vormen vaste verbindingen tussen het wondoppervlak en het membraan. Er ontstaan veel van deze verbindingen omdat de onderlaag van het materiaal zeer poreus is en daardoor veel aanhechtingspunten heeft voor de afzetting van bloedstolsels. Tenslotte kan er ook weefsel vanuit het wondoppervlak in de poreuze structuur groeien, waardoor de hechting nog verder toeneemt.

In de natuurlijke situatie groeit opperhuid voortdurend aan vanuit de onderlaag, terwijl aan het oppervlak opperhuidcellen afsterven, verhoren en afschilferen. Het aangebrachte membraan blijft niet eeuwig op het wondoppervlak zitten. Daaronder kan veilig nieuw huid-weefsel groeien. Als de genezing is voltooid, valt de surrogaathuid als een korstje van de wondplek af. De surrogaathuid wordt ook wel *kunsthuid* genoemd.

Omgekeerde fasen

De vraag is, hoe men zo'n kunsthuid met een microporeuze toplaag en een macroporeuze onderlaag kan produceren. De fasenleer, die

de menging en ontmenging van stoffen beschrijft, biedt de oplossing voor dit probleem. Daartoe gaan we uit van een polymer (polyurethaan), een oplosmiddel waar het polymer in kan oplossen (*N*-methyl-2-pyrrolidon) en een vloeistof waar het juist niet in oplost (water).

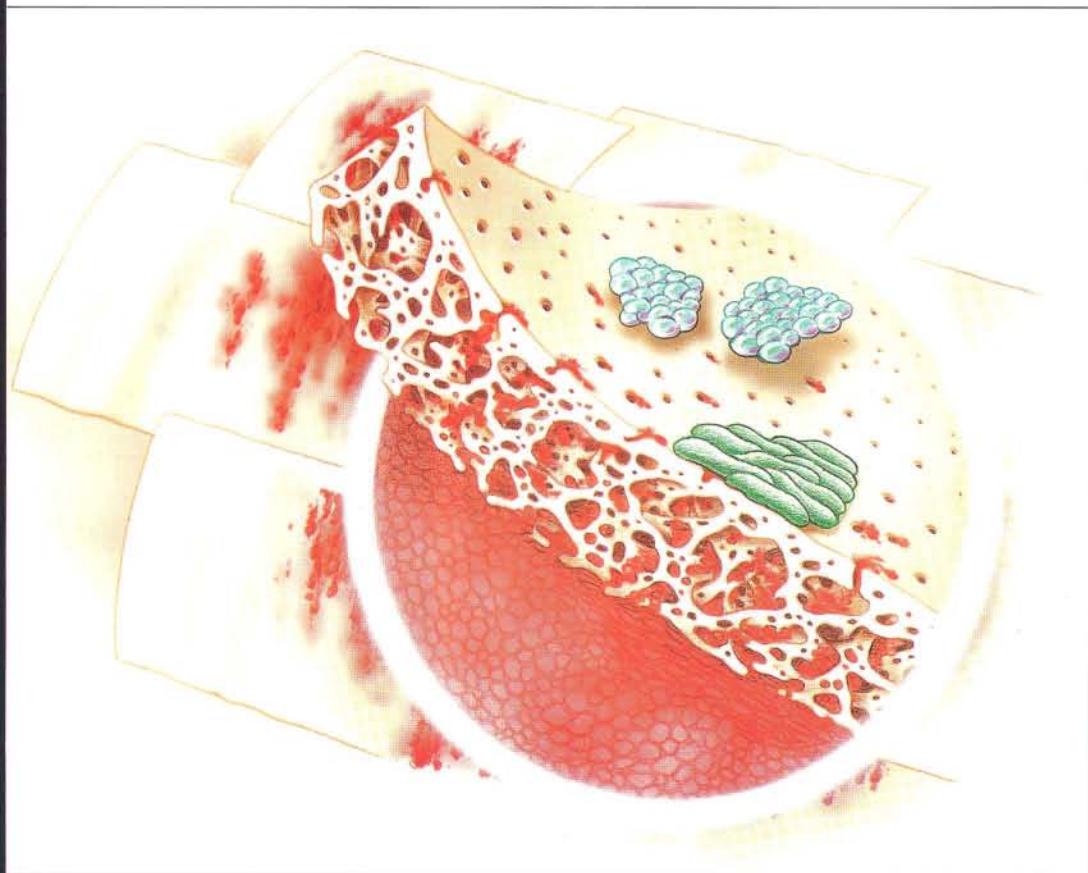
De kunsthuid ontstaat door *fase-inversieprocessen*. Bij fase-inversieprocessen brengt men een homogene polymeroplossing in een oververzadigde toestand. Door de oververzadigde toestand slaat het polymer neer en ontstaat er een vaste fase. Fase-inversie kan ondermeer worden opgewekt door de polymeroplossing in contact te brengen met een niet-oplosmiddel. Een niet-oplosmiddel is een vloeistof waarin het polymer niet oplost, maar die wel in alle verhoudingen mengbaar is met het oplosmiddel. Doordat de polymer-

4. Bij de behandeling van een heetwaterverbranding van een kind, hebben artsen een geglycerineerde huid aangebracht. Enkele jaren geleden ontdekten onderzoekers van de Nederlandse Brandwonden Stichting dat deze huid goed bewaarbaar is. Glycerol onttrekt water aan de huid en heeft een zwak antibacteriële werking.

5. De bovenlaag van het huidvervangende membraan houdt bacteriën tegen, terwijl de onderlaag vergroeit met het wondweefsel.

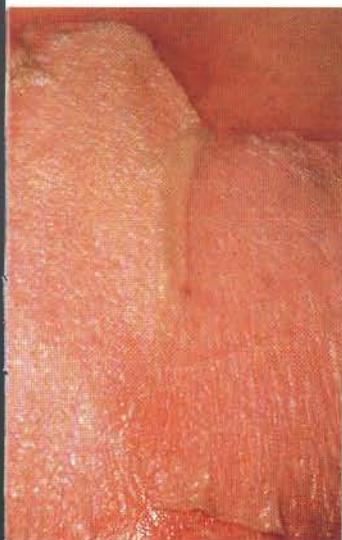


4



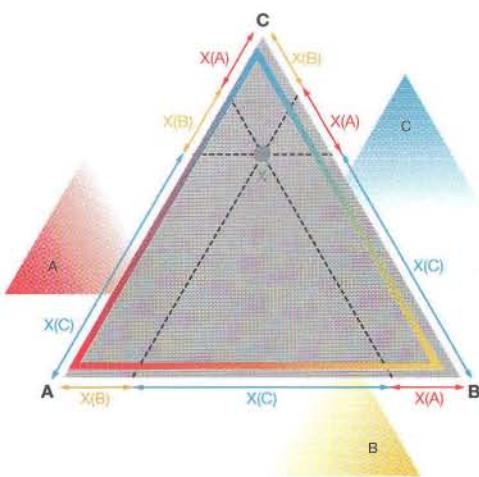
5

712

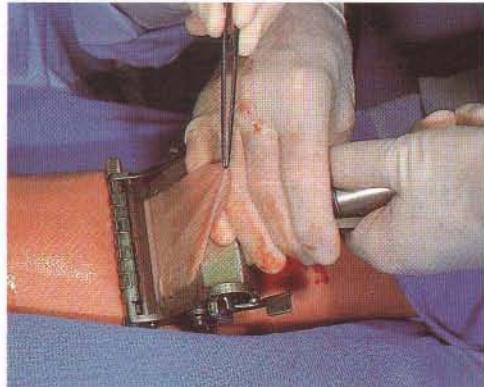


6. De samenstelling van het mengsel X kan men weergeven in een fasendriehoek. De hoekpunten geven de zuivere componenten A, B en C weer. X(a), X(b) en X(c) duiden op de relatieve hoeveelheden van de componenten in het mengsel.

7. Met een dermatoom verwijdert een chirurg huid voor transplantatiedoeleinden. Daarbij ontstaat een forse schaafwond (a). Teneinde een groter wondoppervlak te kunnen behandelen en drainage van een wondbed mogelijk te maken, snijdt men de huid met een mesh-graft dermatoom (b).



6



7a



b

oplossing rijker wordt aan niet-oplosmiddel, raakt de oplossing oververzadigd. Dat leidt tot een hogere energie van het systeem. Deze energie kan worden verlaagd door een ont menging van de oplossing in twee vloeistoffassen. Eén van de twee fasen heeft een hoge polymeerconcentratie, de andere een lage. Deze fasen noemen we achtereenvolgens de polymeerrijke fase en de polymeerarme fase.

We schetsen de samenstelling van een mengsel bestaande uit drie componenten – in dit geval een mengsel van een polymeer, een oplosmiddel en een niet-oplosmiddel – in een driehoek. De hoekpunten geven de zuivere componenten weer. Een mengsel dat bestaat uit twee van de drie componenten, wordt

voorgesteld door een punt op een van de drie zijden van de driehoek. Een mengsel dat bestaat uit alle drie de componenten, geven we weer door een punt binnen de driehoek.

We noemen zo'n driehoek ook wel een fasendiagram. Afbeelding 6 toont een fasendiagram van een mengsel van de componenten A, B en C. In het mengsel X is de verhouding van deze componenten $X(a):X(b):X(c)$. Deze verhoudingen kunnen we langs de zijden aflezen. Als we vanaf het hoekpunt C een lijn door X trekken, dan is de verhouding tussen A en B langs deze lijn constant.

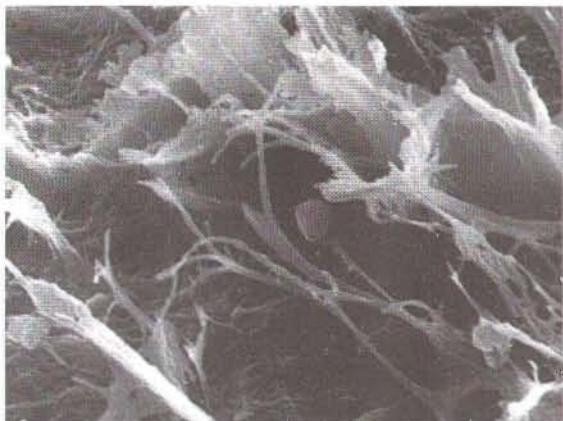
Het is echter niet altijd zo dat componenten in alle verhoudingen met elkaar kunnen men gen. Soms treedt bij een bepaalde verhouding

of onder een bepaalde temperatuur ontmening op. Bekende voorbeelden daarvan zijn mengsels van chloroform en water of de afkoelende vleesjes, die zich splitst in een waterige en een vettige fase. In het fasendiagram geven we de verhoudingen waarbij het oplosmiddel, het niet-oplosmiddel en het polymer ontmengen, de vloeistof-vloeistofontmenging, met een lijn weer. Deze grens tussen samenstellingen die wel en niet stabiel zijn ten opzichte van de vloeistof-vloeistofontmenging, heet de binodaal.

Stel nu dat we chemicaliën mengen in een verhouding die volgens het fasendiagram niet stabiel is. Het mengsel zal dan gaan ontmengen; er ontstaan twee verschillende fasen. Deze ontmenging verloopt langs de zogenaamde *nodenlijnen*. De eindpunten van deze lijnen liggen op de binodaal en geven de samenstellingen weer van de twee fasen die na de ontmenging zijn ontstaan. In afbeelding 8 is te zien hoe een oplossing met samenstelling X ontmengt in een polymerrijke fase met samenstelling Y en een polymerarme fase met samenstelling Z.

De binodaal doorkruist

Als de samenstelling van een homogene polymeroplossing zo verandert dat de binodaal wordt gepasseerd bij een lagere polymerconcentratie dan die van het kritisch punt (C in af-

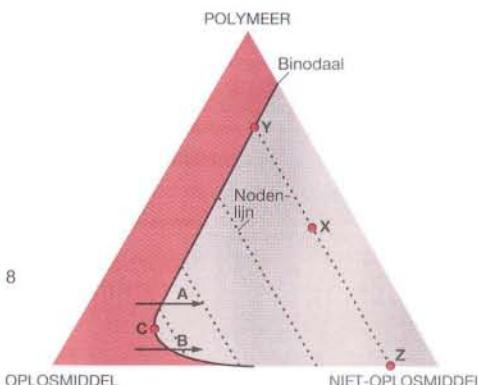


10

beelding 8), vindt er vloeistof-vloeistofontmenging plaats (pijl B in afbeelding 8). Er ontstaan dan polymerrijke druppeltjes in een polymerarme omgeving.

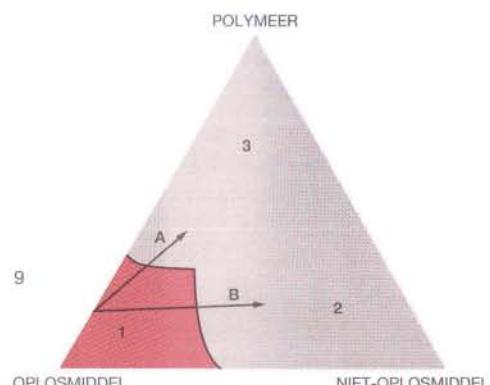
Het systeem bereikt een thermodynamisch evenwicht zodra het volledig is ontmengd en er twee lagen zijn ontstaan. Eén van de twee lagen bestaat uit de polymerrijke fase, de andere uit de polymerarme fase.

Maar dit evenwicht wordt niet altijd bereikt. Daar kunnen we gebruik van maken bij de vorming van een poreus membraan. Nog tijden de ontmenging bereikt de polymerconcentratie in de polymerrijke fase dan zo'n



8. Als de oplossing met samenstelling X onstabiel is, treedt vloeistof-vloeistofontmenging op. Er ontstaat een vloeistoffase met samenstelling Y en een met samenstelling Z.

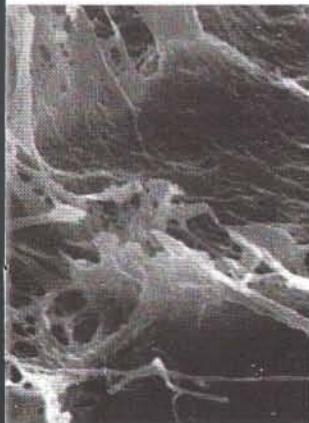
De samenstelling van het mengsel kan zo veranderen dat de binodaal boven of beneden het kritische punt wordt gepasseerd. Er ontstaan dan polymerarme druppels in een



polymerrijke omgeving (A) of polymerrijke druppels in een polymerarme oplossing (B).

9. Uit het fasendiagram blijkt dat een niet-poreuze

toplaag kan worden voorkomen door de polymeroplossing te verrijken met water (pijl B). Een gedeeltelijke ontmenging gaat dan vooraf aan het neerslaan van het neer-



10. De kunsthuid kan wekenlang op een wond bevestigd blijven. Na verwijdering van een prototype dat vijf uur lang een wond bedekte, blijken er talloze verbindingen tussen het weefsel en het membraan te zijn verbroken.

11. Bij de vervaardiging van dit membraan, bedroeg de gewichtsverhouding tussen polyurethaan, polyvinylpyrrolidon, *N*-methyl-2-pyrrolidon en ethanol 2:1:12:5.

hoge waarde, dat het polymeer neerslaat. Dit neerslaan van het polymeer heeft tot gevolg dat de membraanstructuur wordt vastgelegd. Bij verwijdering van het oplosmiddel en het niet-oplosmiddel, bijvoorbeeld door droging, ontstaat een poreus membraan.

Het polymeer dat in de druppeltjes is neergeslagen, vormt het membraan, terwijl de polymeerarme fase de poriën veroorzaakt. Deze structuur is voor ons doel echter ongewenst, omdat zo'n membraan niet sterk genoeg is.

We kunnen ook een homogene polymeeroplossing samenstellen, waarbij de binodaal wordt gepasseerd bij een polymeerconcentra-

tie die ligt boven die van het kritisch punt. Er ontstaan bij omtrekking polymeerarme druppeltjes in een polymeerrijke omgeving (pijl A in afbeelding 8). De druppeltjes groeien, terwijl de polymeerconcentratie in de polymeerrijke fase toeneemt. Ook hier heerst er pas een thermodynamisch evenwicht, als de twee fasen volledig omtrekken in twee lagen.

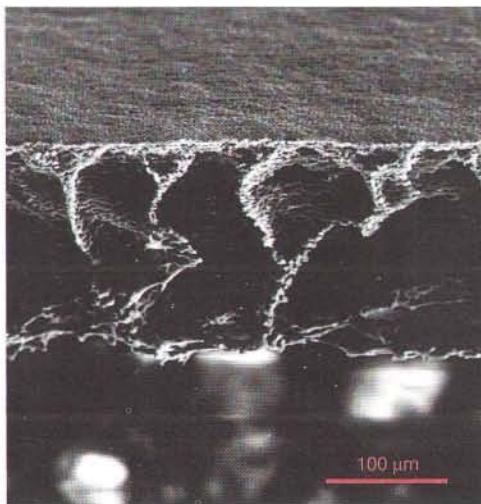
Als het polymeer neerslaat voordat het thermodynamisch evenwicht is bereikt, verkrijgen we een membraan met een structuur die tegengesteld is aan die van het ongeschikte membraan. Hij is als het ware binnenebuiten gekeerd. Waar zich polymeerarme druppeltjes hebben gevormd, ontstaan de poriën. De continue, polymeerrijke fase vormt de vaste structuur waaruit het membraan bestaat. De poriën zijn meestal bolvormig. Hun formaat hangt af van de mate waarin de druppeltjes zijn gegroeid voordat het neerslaan van het polymeer in de polymeerrijke fase de membraanstructuur vastlegde. De poriën zijn met elkaar verbonden als de druppeltjes elkaar tijdens het groei proces raken en gedeeltelijk met elkaar versmelten.

Een ongewenste barrière

Als we een laagje polymeeroplossing dat slechts polymeer en oplosmiddel bevat, onderdompelen in een zuiver niet-oplosmiddelbad, krijgen we meestal een membraan met een niet-poreuze toplaag en een poreuze onderlaag. Het fasendiagram helpt ons het ontstaan van deze ongewenste, asymmetrische structuur te verklaren.

We zagen al dat een opgeloste polymeer neerslaat als de concentratie te hoog wordt. Het blijkt dat we drie gebieden in het fasendiagram kunnen onderscheiden. Er is een gebied waarin de polymeeroplossing homogeen is (gebied 1 in afbeelding 9), een gebied waarin vloeistof-vloeistofontrekking plaatsvindt (gebied 2) en een gebied waarin het neerslaan van polymeren optreedt (gebied 3).

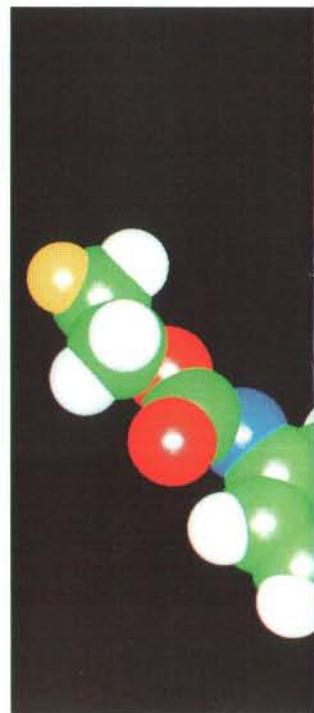
Na onderdompeling van de polymeeroplossing in een niet-oplosmiddelbad vindt er een uitwisseling van oplosmiddel en niet-oplosmiddel plaats. Er stroomt echter meer oplosmiddel uit de polymeeroplossing dan dat er niet-oplosmiddel instroomt. Daardoor stijgt de polymeerconcentratie in de bovenste laag van de polymeeroplossing. Deze verandering van



de samenstelling is in afbeelding 9 weergegeven met pijl A. Omdat de grens tussen het homogene-oplossinggebied en het polymeerneerslaggebied wordt gepasseerd, slaat het polymeer neer zonder dat er eerst vloeistofvloeistofontmenging heeft plaatsgevonden. Dit resulteert in de vorming van een niet-poreuze toplaag.

Deze toplaag fungeert als een barrière voor de uitwisseling van oplosmiddel en niet-oplosmiddel. Hij hindert de instroom van niet-oplosmiddel echter minder dan de uitstroom van oplosmiddel. Daardoor verandert de polymeerconcentratie onder de niet-poreuze toplaag nagenoeg niet. De samenstelling van de

12. De polymeren in het membraan zijn polyether-urethaan en polyvinylpyrrolidon. In de ketens zijn vinylpyrrolidoneenmonomeren (boven) of urethaaneenheden (onder) gekoppeld op de plaats van de lichtblauwe en de gele atomen.



12



13

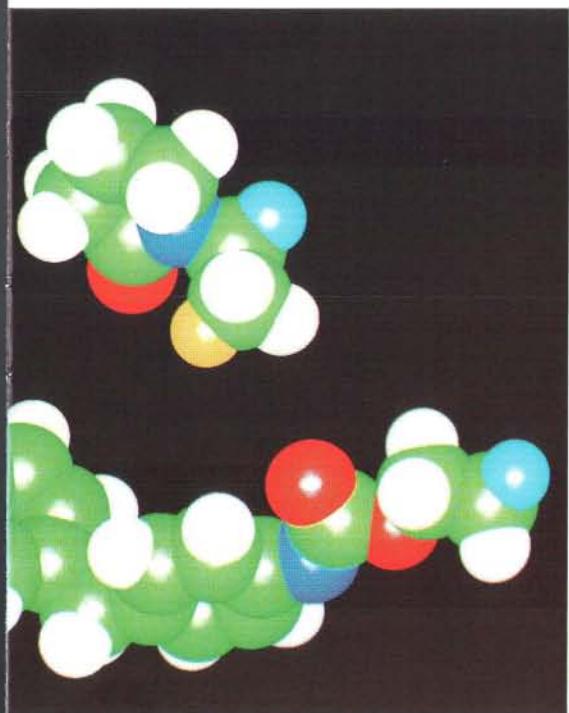
polymeeroplossing passeert nu wel de binodaal, zoals pijl B in afbeelding 9 aangeeft. De oplossing ontmengt, het polymeer slaat neer in de polymeerrijke fase en er ontstaat een poreuze onderlaag.

Zo'n membraan met een niet-poreuze toplaag is ongeschikt als kunsthuid. Een wezenlijk kenmerk van de gewenste kunsthuid is juist de aanwezigheid van microporiën in de toplaag.

13. De productie van het huidvervangende en wondbedekkende membraan Exkin vindt plaats onder uiterst schone omstandigheden in een zogenaamde *clean room*.

14 en 15. Na het verwijderen van huid voor transplantatiedoelinden, kan men met het huidvervangende membraan de wond afdekken. Als geen complicaties optreden, zal de wond spoedig genezen.

Fasendiagrammen die bij een bepaald mengsel horen, geven de stand van zaken weer bij een bepaalde druk en temperatuur. Door deze procescondities, de aard van de drie verbindingen, de verhouding waarin ze voorkomen en de manier waarop de samenstelling van de oplossing verandert tijdens het proces te wijzigen, kunnen we invloed uitoefenen op de kenmerken van het membraan dat zal ontstaan.



14

De chemie van het membraan

Bij de productie van de kunsthuid gaan we uit van het polymer polyurethaan, waaraan een ander polymer, polyvinylpyrrolidon, is toegevoegd. Deze stoffen zijn opgelost in een mengsel van *N*-methyl-2-pyrrolidon en ethanol. Water fungert als niet-oplosmiddel.

Een polyurethaan membraan met de gewenste structuur kan worden vervaardigd door een oplossing van de polymeren polyurethaan en polyvinylpyrrolidon in een mengsel van *N*-methyl-2-pyrrolidon en ethanol eerst gedurende enige tijd bloot te stellen aan waterdamp en daarna onder te dompelen in een waterbad.

Zowel de blootstelling van de polymeroplossing aan waterdamp als de aanwezigheid van polyvinylpyrrolidon in de polymeroplossing zijn essentieel voor de vorming van de microporeuze toplaag. Tijdens de blootstelling aan waterdamp, kan er geen oplosmiddel uit, maar kan er wel water in de oplossing stromen. Daardoor neemt de polymerconcentratie in de bovenste laag van de polymeroplossing niet toe maar af. Door de toename van de

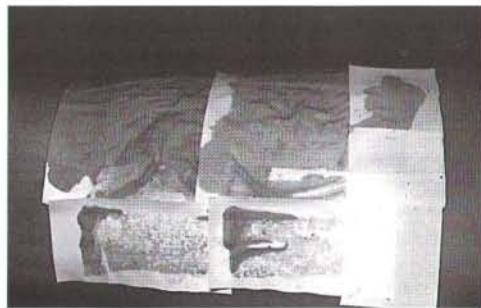


15

hoeveelheid water in deze laag, wordt de binoodaai nu wel doorkruid. De vloeistof-vloeistofontmenging leidt uiteindelijk tot de vorming van microporiën in de toplaag.

De onderlaag die zowel macroporiën als microporiën bevat, ontstaat in het waterbad. Het oplosmiddel en water wisselen met elkaar uit en er vindt vloeistof-vloeistofontmenging plaats, gevolgd door het neerslaan van het polymer in de polymerrijke fase. Door de

blootstellingstijd van de polymeeroplossing aan de waterdamp of de waterdampconcentratie te variëren, kan de hoeveelheid waterdamp die de polymeeroplossing opneemt, worden geregeld. Op deze wijze kunnen membranen met uiteenlopende poriestructuren worden vervaardigd. De poriegrootte in de toplaag neemt toe bij een toename van de blootstellingstijd of de waterdampconcentratie. Ook de structuur van de onderlaag hangt af van de blootstellingstijd en de waterdampconcentratie. Bij een langere blootstellingstijd of een hogere waterdampconcentratie dringt de waterdamp dieper in de laag van de polymeeroplossing door. Daardoor neemt het aantal macroporiën in de onderlaag af. Bij een zeer lange blootstellingstijd of een zeer hoge waterdampconcentratie, dringt de waterdamp de gehele polymeeroplossing binnen. De ontmening vindt plaats over de gehele dikte van de oplossing. Er ontstaat een symmetrisch membraan met slechts een type porie.



16

Het polyvinylpyrrolidon in de polymeeroplossing bevordert de vorming van poriën. Dit komt doordat dit polymeer zowel oplost in het oplosmiddel als in water. Hierdoor verdeelt het zich tijdens de vloeistof-vloeistofontmelting over de polymeerarme en de polymeerrijke fase. Na het neerslaan van polyurethaan, verdeelt polyvinylpyrrolidon zich opnieuw over beide fasen. Een deel daarvan kan weer in oplossing gaan. Dit leidt tot het openbreken van de poriewanden, zodat de poriën in de toplaag goed met elkaar zijn verbonden. Dit proces zorgt ook voor de vorming van micro-poriën in de onderlaag van de kunsthuid.

16. De huidvervanger kan men ook gebruiken om de getransplanteerde huid te fixeren op de wond. Doordat het membraan transparant wordt, kan een arts de genezing volgen zonder de wondbedekking te moeten verwijderen.

17. Bij de productie van het asymmetrische membraan, is de snelheid van het proces bepalend voor de hoeveelheid waterdamp die doordringt in de polymeeroplossing en derhalve voor de uiteindelijke structuur.

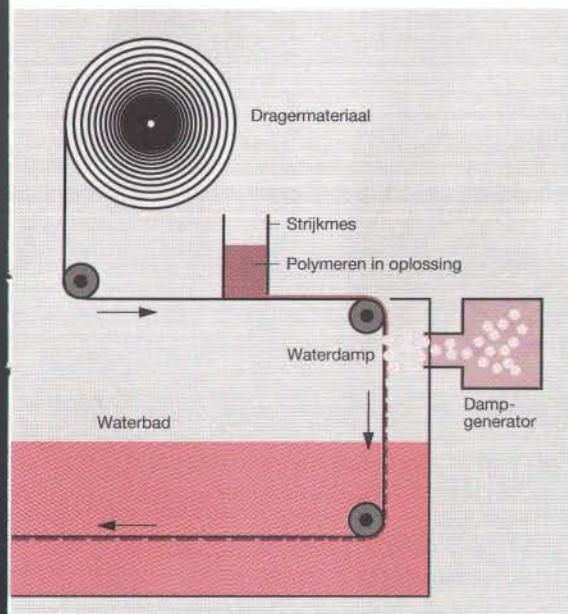


17

Aan de lopende band

De kunsthuid kan op grote schaal worden geproduceerd met een lopende-bandsysteem zoals dat schematisch is weergegeven in afbeelding 17. Een strijkmes brengt een dunne laag van een oplossing van polyurethaan en polyvinylpyrrolidon in een mengsel van *N*-methyl-2-pyrrolidon en ethanol aan op een polypropaan-dragermateriaal. Een transportsysteem vervoert de dunne laag van de polymeeroplossing naar een ruimte die is verzadigd met waterdamp. De waterdamp is afkomstig van een dampgenerator. Een bepaalde hoeveelheid waterdamp dringt door in de bovenste laag van de polymeeroplossing op de drager. Deze oplossing wordt vervolgens ondergedompeld in een waterbad. Hierbij wisselt het oplosmiddel uit met water, waarin het polymeer niet kan oplossen. Door deze uitwisseling slaat het polymeer neer en ontstaat er een membraan. Door grondig spoelen verdwijnen ten slotte de laatste restanten van het oplosmiddel. Daarna kan het membraan van de polypropaan-drager worden gehaald en worden gedroogd.

De polyurethaan kunsthuid kan met succes bij patiënten worden toegepast voor de behandeling van donorplaatsen van *split-skin-huid-*



transplantaten. De chirurg veroorzaakt deze diepe schaafwonden als hij huid voor transplantatiedoeleinden wegneemt. Deze methode wordt toegepast als er huid nodig is voor de behandeling van andere plekken op het lichaam, waar de huid volledig verdwenen is. Hiervan is bijvoorbeeld sprake bij diepe brandwonden of bij weggenomen tatoeages. Ook kunnen artsen met de kunsthuid de aangebrachte huid bedekken.

De kunsthuid blijkt goed te voldoen aan de gestelde eisen. Er treden geen infecties op onder de kunsthuid en uitdroging van een wond is nog niet waargenomen. Wondvocht kan de kunsthuid zo gemakkelijk passeren, dat er zich daaronder geen vocht ophoopt. Het gebruik van hechtingen of andere fixatiemiddelen is onnodig, aangezien het membraan van zichzelf al goed aan het wondoppervlak hecht. De goede hechting, de elasticiteit en de drapierbaarheid van het materiaal, maken dat de kunsthuid goed toepasbaar is op wonden nabij gewrichten. Zo kan bijvoorbeeld een patiënt direct nadat een velletje aan de binnenkant van zijn elleboog is aangebracht, zijn arm buigen en strekken, zonder dat het materiaal loslaat van de wond. Slechts bij een enkele patiënt treedt een verschuiving op.

Tot nog toe behandelt men de genoemde split-skindonorplaatsen meestal met paraffinegazen. Bij deze behandeling voelt de patiënt een schrijnende wondpijn. Een met kunsthuid behandelde wond is veel minder pijnlijk. Waarschijnlijk ontstaan er onder de kunsthuid zodanig goede fysiologische omstandigheden, dat de irritatie aan de beschadigde zenuwuiteinden en daarmee de pijnwaarneming sterk is teruggebracht. Een wond die is behandeld met kunsthuid, geneest sneller dan een die met paraffinegaas is behandeld. Een belangrijk voordeel hiervan is dat als er veel huid nodig is, deze weer sneller beschikbaar komt voor een volgende 'oogst'.

Er is nog een belangrijk voordeel aan het gebruik van de kunsthuid verbonden. Hij wordt namelijk doorzichtig nadat hij is aangebracht op een wond. De arts kan daardoor de wond inspecteren zonder dat hij de wondbedekking hoeft te verwijderen.

We zijn geslaagd in de opzet om de kunsthuid die eigenschappen mee te geven, die ervoor zorgen dat hij tijdens het geneesingsproces niet hoeft te worden vervangen. De wond geneest door de vorming van een nieuwe huid onder de poreuze membraanstructuur. Na de wondgenezing laat het membraan spontaan als een korstje los van de nieuwe huid.

Het onderzoek spitst zich nu toe op het gebruik van de kunsthuid bij verscheidene wondtypen. Het is bijvoorbeeld nog niet duidelijk of de drainagecapaciteit voldoende is bij wonden die zeer veel vocht produceren. In de praktijk blijkt dat de verkleving aan het wondoppervlak niet altijd volledig is en nabij gewrichten kan het membraan soms iets verschuiven. Onderzoekers bestuderen ook de toepasbaarheid van de kunsthuid bij zwaar geïnfecteerde wonden. Inmiddels is de ontwikkelde kunsthuid in productie genomen en op de markt gebracht.

Bronvermelding illustraties

TNO, Delft: 2.
 Koninklijke Utermöhlen BV, Utrecht: 5, 16.
 Brandwondencentrum Beverwijk: pag. 708-709 (wondbedekking), 4, 7, 14, 15.
 DOW Benelux NV, Terneuzen: pag. 708-709 (molekuul), 12.
 X-Flow BV, Almelo: 13.
 De overige afbeeldingen zijn afkomstig van de auteur.

Sterfte aan kanker is de tweede doodsoorzaak in Nederland en België en zal bij het begin van de volgende eeuw de eerste zijn. Daarmee is eigenlijk al aangegeven, dat er weinig reden is om te juichen over de successen die met de behandeling van kanker worden behaald.

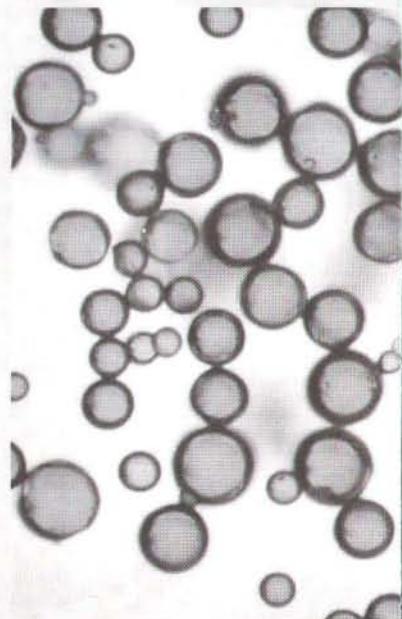
G.H. Blijham

Kanker. Veel mensen nemen het woord liever niet in de mond of spreken het op eerbiedige, berustende toon uit. Voor de patiënt klinkt de diagnose als een onherroepelijk doodvonnis. Artsen denken daar wat genuanceerder over. De behandeling van kanker is een harde strijd, maar die is beslist niet altijd bij voorbaat al verloren. Mits vroegtijdig onderkend, is genezing vaak mogelijk. Helaas komen veel mensen met kanker pas in een later stadium bij hun arts terecht. In het DNA liggen de instructies besloten om een organisme te vormen en in stand te houden. Ze regelen ondermeer de **celdeling** en het proces van **differentiatie**, waardoor de nieuwgevormde cellen uitgroeien tot cellen die zijn toegerust voor een specifieke taak. Bij de wording van een individu ontstaan door de processen van celdeling en differentiatie weefsels en organen met elk hun eigen functie. In een volwassen individu verzorgen deze processen een voortdurende 'renovatie'. Wanneer in de instructies voor deze processen een fout ontstaat, kan het ge-

beuren dat een cel zich blijft delen zonder zich geheel te differentiëren. Het lichaam zal zo'n fout meestal zelf herstellen. Als dat niet lukt, zal er een groep delende cellen ontstaan die zich in zijn groei niet meer laat stuiten. De ziekte die daaruit voortvloeit heet **kanker**; een klomp voortwoekerende cellen is een **tumor**. Kanker leidt uiteindelijk tot de dood door de schade die het groeiend aantal kankercellen aanricht. De verkeerde typen cellen bezetten in toenemende mate vitale ruimten in het lichaam. Hun aanwezigheid belemmert de werking van normale cellen. Veel kankercellen kunnen zich uiteindelijk ook van de oorspronkelijke haard naar allerlei andere delen van het lichaam verspreiden. Dit proces, dat **uitzaaiing** of **metastasering** heet, is levensbedreigend, want hierdoor kan de snelgroeiente celpopulatie het lichaam steeds meer ernstige schade toebrengen.

Artsen staan niet geheel machteloos tegenover de onspoorde celdeling. Ze kunnen de tumor uit het lichaam verwijderen en beschikken over middelen die

de groei van kankercellen kunnen remmen of zelfs tot staan brengen. Groei en differentiatie zijn echter zulke fundamentele levensprocessen, dat ingrepen erin bij kankercellen ook een zware wissel trekken op de gezonde weefsels van de patiënt. De voortgang op het gebied van de behandeling van kanker (kanker- of liever **anti-kankertherapie**) is echter niet groot. De meest



betrouwbare schattingen, afkomstig uit de VS, suggereren dat de kans op genezing van kanker jaarlijks met ongeveer een half procent toeneemt.

Chirurgie, radiotherapie, chemotherapie en hormonale therapie zijn anno 1993 de meest gebruikte vormen van kankertherapie. Chirurgie is verantwoordelijk voor verreweg het grootste deel van de genezingen. Toch

leidt zo'n operatieve ingreep vaak niet tot genezing. Bij meer dan driekwart van de patiënten komt dit doordat er op het moment van de operatie reeds uitzaaiingen van de oorspronkelijke tumor aanwezig zijn. Beter opereren zal het vooruitzicht voor deze patiënten niet verbeteren. Dat geldt eveneens voor radiotherapie, in de volksmond 'bestralen' genoemd. Ook dat is een

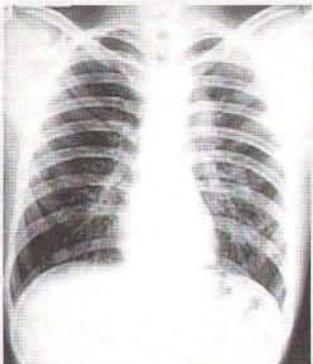
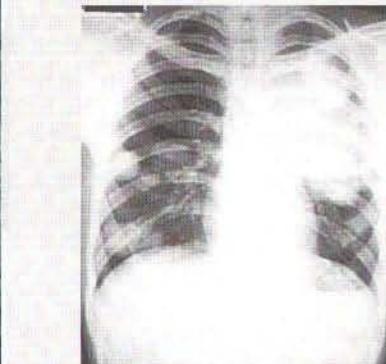
therapieën. Over nieuwe ontwikkelingen in de **systemtherapie**, in het bijzonder de chemo-, immuno- en gentherapie, gaat dit artikel.

Resistentie

Hinderpaal voor succes

Chemotherapie, de behandeling van een patiënt met geneesmiddelen die met een chemisch procédé zijn verkregen, werkt bij sommige patiënten goed, maar bij andere minder goed of in het geheel niet. Bovendien neemt de effectiviteit van de chemotherapie in de loop van de behandeling vaak af. Het komt regelmatig voor dat het toegepaste middel zijn uitwerking geheel verliest. Beide situaties zijn voorbeelden van resistentie voor chemotherapie. Biologisch gezien berust **resistentie** op de aanwezigheid van tumorcellen die ongevoelig zijn voor de schadelijke effecten van het toegebrachte middel. Zij nemen tijdens de behandeling relatief in aantal toe. Resistentie kan worden beschouwd als de grootste hinderpaal voor een groter succes van chemotherapie. In de afgelopen jaren is veel kennis verzameld over de wijze waarop resistentie ontstaat. Voor een goed begrip daarvan is het nodig eerst te kijken naar wat de middelen bij chemotherapie precies met de kankercel doen.

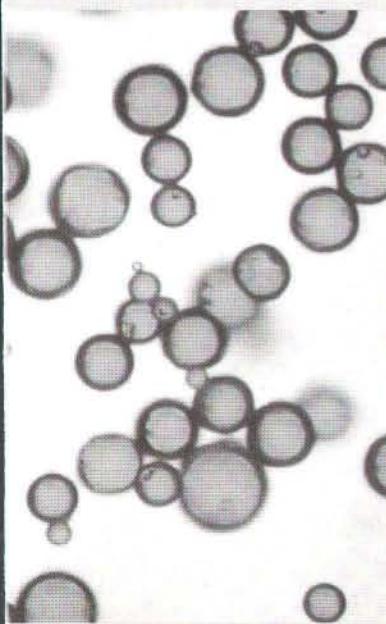
De middelen die worden aangewend bij de chemotherapeutische behandeling van kanker, zijn alle zogenoemde **cytostatica**, stoffen die de groei en deling



De witte massa in de long (linkerfoto) is een uitzaaiing van zaad-balkanker. Na chemotherapie is de woekering verdwenen. (foto: JG McVie, NKI, Amsterdam)

Misschien verminderen de bijwerkingen van cytostatica dankzij deze afbreekbare kunststofbolletjes die, vlak voor de tumor ingespoten, vastlopen in de woekering en slechts daar hun celododende inhoud afgeven. (foto: Univ. Twente)

behandeling die slechts plaatselijk in het lichaam een effect teweegbrengt. Voor een verdere verbetering van de prognose zijn behandelingen nodig, die een naar verschillende plekken in het lichaam uitgezaaide tumor kunnen aanpakken, zogenoemde systeem-



van cellen remmen. In grote lijnen worden de beschikbare cytostatica ingedeeld in vier groepen. De oudste behoren tot de groep van de **alkylerende middelen**. Tris-(2-chloorethyl)amine (stikstofmosterd) is het prototype van deze verbindingen. Al deze stoffen hebben reactieve alkylgroepen die met tal van molekülen een covalente binding kunnen aangaan; vandaar alkylerend. Indien de alkylering plaatsvindt met de basen van het DNA in de celkern, bestaat de mogelijkheid dat de cel hieraan te gronde gaat.

De **antimetabolieten** werken op een geheel andere manier. Deze stoffen remmen één van de stappen in de opbouw van essentiële macromolekülen, zoals DNA of RNA. Vaak lijken ze op stoffen die normaal bij dat proces zijn betrokken. De antimetaboliet gaat in zo'n geval met de lichaamseigen stof een competitie aan om de binding met een enzym. Onder de verzamelnaam **natuurlijke produkten** wordt een groot aantal stoffen samengevat die in de natuur voorkomen en cellen kunnen doden. De werkingsmechanismen van deze stoffen zijn zeer verschillend. Zo brengt doxorubicine de kankercel in de problemen, doordat het enzym topoisomerase-II de opgerolde structuur van DNA in aanwezigheid van deze stof niet langer kan handhaven. Vincristine is een voorbeeld van een cytostaticum dat zijn effect niet via DNA uitoefent. Dit middel bindt aan het eiwit tubuline, dat voorkomt in de trekdraden die bij de celdeling de

TABEL FAMILIES VAN CYTOSTATICA EN HUN WERKINGSMECHANISME

Alkylerende middelen

Stikstofmosterd
Chloorambeucl
Melfalan
Cyclofosfamide

ALKYLERING VAN BASEN IN HET DNA, waardoor breuken in DNA-ketens of 'cross-links' tussen DNA-ketens ontstaan

Antimetabolieten

Methotrexaat
5-Fluoro-uracil
Cytosine-arabinoside

REMMING VAN DE SYNTHESE VAN DNA OF RNA; meestal door competitieve binding aan een daarvoor noodzakelijk enzym

Natuurlijke produkten

Doxorubicine
(adriamycine)
Bleomycine
Vincristine
Etoposide

REMMING VAN TOPOISOMERASE-II, een enzym dat nodig is om DNA in de juiste vorm te houden (doxorubicine, etoposide); REMMING VAN DE TREKDRADEN, nodig voor het uit elkaar gaan van de chromosomen (vincristine)

Diversen

Cisplatinum

BINDING AAN DNA, waardoor 'cross-links' tussen DNA-ketens ontstaan

chromosomen uit elkaar trekken. Van een aantal natuurlijke produkten is het werkingsmechanisme helemaal niet bekend.

Tenslotte is er een restgroep van verbindingen waartoe onder andere het veel gebruikte cisplatinum behoort. Het werkingsmechanisme van deze verbinding lijkt op dat van de alkylerende middelen.

Chemotherapie

Kankercellen verdedigen zich

De wijze waarop resistentie ontstaat kan voor een deel worden afgeleid uit het werkingsmechanisme van de verschillende cytostatica. Bij de antimetabolieten komt het voor dat de enzymen waarop zij zich richten niet meer voldoende worden gereemd. Dat kan bijvoorbeeld doordat de concentratie van zo'n enzym sterk is toegenomen, waardoor de toege-

nde hoeveelheid antimetaboliet niet meer toereikend is. Het enzym kan ook een verandering hebben ondergaan, waardoor het cytostaticum er niet meer aan kan binden. Er ontstaat resistentie voor het natuurlijke produkt doxorubicine wanneer de cel minder afhankelijk wordt van de activiteit van topoisomerase-II.

Bij alkylerende middelen is de celdood het gevolg van directe schade aan het DNA. Cellen beschikken echter over manieren om beschadigd DNA te repareren. Naarmate een cel over een beter reparatievermogen beschikt, is zij beter resistent tegen alkylerende stoffen. Alkylerende stoffen, maar ook cisplatinum en doxorubicine, veroorzaken met hun reactieve groepen schade aan de cel. Het lichaam beschikt over een natuurlijk verdedigingsmechanisme tegen dergelijke groepen in de vorm van **glutathion**, een co-enzym dat uit drie aminozuren bestaat.

Bij enkele experimenten kwam naar voren dat resistentie cellen over verhoogde glutathionspiegels beschikken.

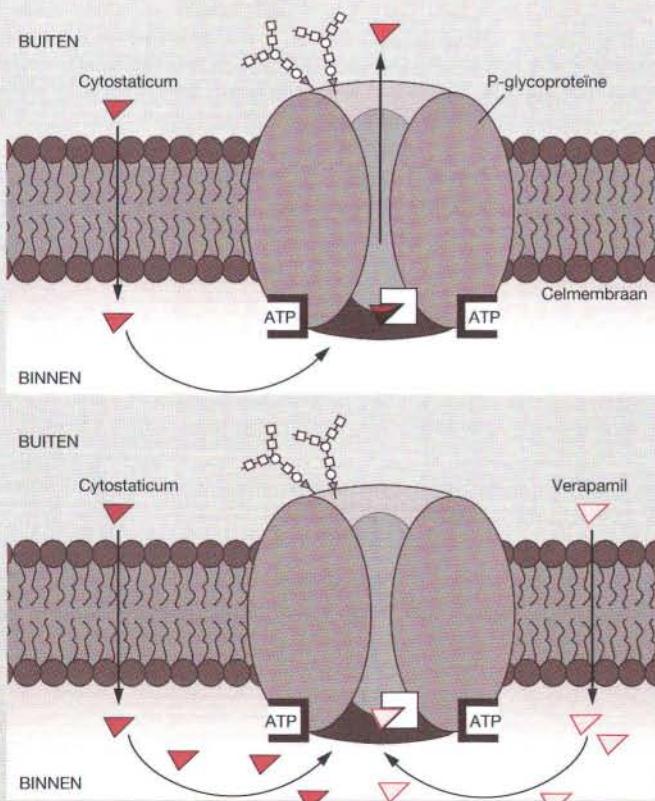
Resistentie kan ook ontstaan op een manier die niets met het werkingsmechanisme van het cytostaticum te maken heeft. Uit enkele experimenten was gebleken dat kankercellen die resistent waren voor doxorubicine ook minder gevoelig waren voor vincristine. Dat was een opmerkelijk resultaat; de werkingsmechanismen van deze twee stoffen zijn immers geheel verschillend. Verder onderzoek

heeft geleerd, dat deze resistentie berust op de aanwezigheid van een eiwit in de celmembraan, het zogenaamde **P-glycoproteïne**. Dit eiwit is er verantwoordelijk voor, dat schadelijke stoffen die de cel binnendringen direct weer naar buiten worden gewerkt. Zo'n mechanisme is bijzonder nuttig in bijvoorbeeld de wand van de darm. Daar kan het ongewenste stoffen die met de voeding naar binnen komen de toegang tot het lichaam ontzeggen. Bij kankertherapie beschermt hetzelfde fysiologische mechanisme de kan-

kerel tegen de effecten van cytostatica. Andere vormen van resistentie die niet rechtstreeks met het werkingsmechanisme te maken hebben, berusten op afbraak of inactivering van het cytostaticum.

Het inzicht in waarom een cytostaticum niet werkt, is voor de medische praktijk vooral van betekenis waar het uitzicht biedt op mogelijkheden om cytostatica wél te laten werken. Bij sommige resistenties kan het cytostaticum worden gecombineerd met een stof die resistentie tegengaat. Twee voorbeelden van deze aanpak hebben inmiddels het stadium van klinisch onderzoek bereikt. Het eerste heeft betrekking op het glutathion waarmee cellen zich tegen al te reactieve molekuulgroepen beschermen. De stof buthioninesulfoximine (BSO) remt de aanmaak van glutathion. Uit patiëntproeven zal moeten blijken of BSO de resistentie voor cisplatin bij kanker van de eierstokken kan doorbreken.

Ook de resistentie die het gevolg is van een verhoogd gehalte van het P-glycoproteïne in de celmembraan, mag zich in een warme belangstelling van de onderzoekers verheugen. Verapamil wordt gebruikt om hartritmestoornissen tegen te gaan. Deze stof blijkt de activiteit van het P-glycoproteïne te remmen en daarmee de resistentie tegen bijvoorbeeld doxorubicine tegen te gaan. Daarvoor zijn wel vrij hoge doseringen Verapamil nodig, die op zichzelf weer bijwerkingen hebben. Het onderzoek wordt dan ook met andere,



Resistentie kan het gevolg zijn van het gemak waarmee het P-glycoproteïne cytostatica uit de cel pompt. Verapamil kan die resistentie doorbreken, doordat het ook aan P-glycoproteïne bindt. Dat verlaagt de effectiviteit van de pomp

verwante geneesmiddelen voortgezet. Cyclosporine-A vindt al veel toegepassing als remmer van de afweer, bijvoorbeeld na een niertransplantatie. Het blijkt daarnaast ook zijn uitwerking te hebben op P-glycoproteïne en is dus een interessant middel om samen met doxorubicine of vincristine te worden toegediend aan patiënten met een resisteante tumor. Er zijn hoopgevende resultaten bereikt bij onder andere patiënten met vergevorderde stadia van de ziekte van Kahler, een kanker van het immuunsysteem.

Dosis en effect

Vreselijke bijwerkingen

Uit experimenten met gekweekte cellen en met tumoren bij dieren is gebleken dat sommige cytostatica werken volgens een steile **dosis-effectcurve**. Dat wil zeggen dat een geringe verhoging van de dosis een belangrijke winst in tumorceldood oplevert. Helaas verhinderen levensgevaarlijke bijwerkingen vaak dat de dosis omhoog kan. Pas wanneer we die onacceptabele gevolgen van cytostatica de baas kunnen, kan de winst in de kliniek worden geboekt. De ernstigste bijwerking betreft de schade die aan de vorming van nieuwe bloedcellen (de **hematopoïese**) in het beenmerg wordt toegebracht. Al na gelang onrijpe stamcellen of cellen uit de latere stadia van de bloedcelvorming ten prooi vallen aan het geneesmiddel, kampert de

patiënt gedurende enkele weken of enkele dagen met een gebrek aan witte bloedcellen en bloedplaatjes. Het gevolg daarvan is een verhoogde kans op infecties en bloedingen.

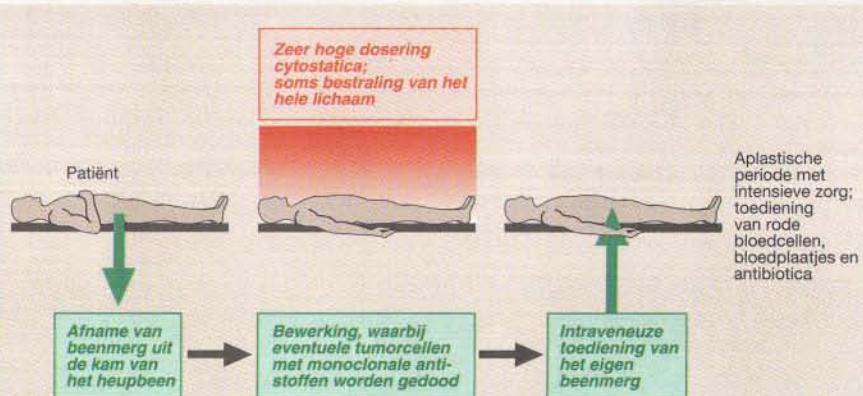
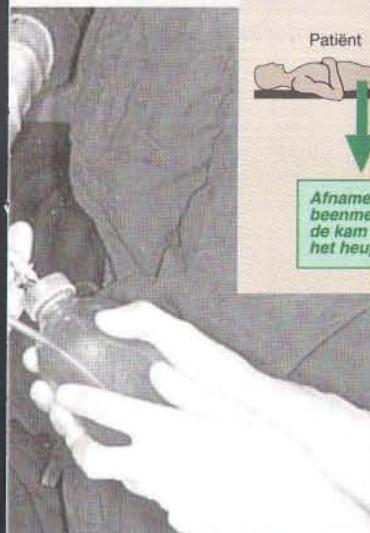
Onlangs zijn enkele moleculen geïsoleerd die de normale bloedcelaanmaak sturen, de zogenaamde **hematopoïetische groefactoren**. Deze moleculen stemmen in een ingewikkeld samenspel de productie van bloedcellen voortdurend af op de behoefte. Ze zijn er verantwoordelijk voor dat bij verblijf op grote hoogte meer rode bloedcellen ontstaan en dat bij een infectie het aantal witte bloedcellen toeneemt. De groefactoren blijken ook het herstel van de bloedcelaanmaak te kunnen bevorderen, wanneer die door chemotherapie is onderdrukt. Daardoor wordt het mogelijk chemotherapeutische kuren met hoge doseringen en in snellere opeenvolging toe te dienen. Wat dit voor de effectiviteit van chemotherapie zal betekenen is onderwerp van klinisch onderzoek.

Hematopoïetische groefactoren zijn uiteraard alleen werkzaam, wanneer volgende stamcellen de chemotherapie hebben overleefd. Bij zeer hoge doseringen cytostatica sterven er veel stamcellen. De enige mogelijkheid om de patiënt voor overlijden door beenmergfalen te behoeden, is dan om na de chemotherapie nieuwe stamcellen toe te dienen via een **beenmergtransplantatie**. Het beenmerg, waarvan dus alleen de stamcellen relevant zijn, is afkomstig van naaste bloedverwanten of van de

beenmerg wordt met een spuit uit het heupbeen genomen. Transplantatie kan de schade die cytostatica aanrichten, herstellen. (foto: JJ van Rood, AZ Leiden)



patiënt zelf. In het laatste geval is het beenmerg al voor de chemotherapie afgenomen en diepgevroren bewaard. Na de beenmergtransplantatie duurt het nog minstens twee tot vier weken alvorens vanuit de getransplanteerde stamcellen rijpe bloedcellen zijn ontstaan. De patiënt maakt dus toch nog een vrij lange, kritische periode door, waarin de 'oude' stamcellen al zijn gedood terwijl de 'nieuwe' nog geen rijpe cellen hebben voortgebracht. De behandeling met zeer hoge doseringen chemotherapie en stamceltransplantatie zou belangrijk verbeteren met methoden die deze **aplastiche periode** verkorten. Ten dele blijkt dit mogelijk door de toepassing van hematopoïetische groefactoren. Deze groefactoren blijken echter nog een be-



langrijke andere eigenschappen te hebben. Ze leiden er namelijk toe dat er veel meer stamcellen in het bloed verschijnen dan onder normale omstandigheden het geval is. Bovendien zijn deze stamcellen als het ware aangeslagen; ze staan in de starthouding om rijpe cellen te produceren. Dit heeft geleid tot een nieuwe behandeling, waarin geen beenmerg maar bloed als bron van stamcellen wordt gebruikt.

Bij deze bloedtransplantatiemethode wordt de patiënt voorbehandeld met hematopoïetische groeifactoren. Zodra er voldoende stamcellen in het bloed zijn verschenen, worden witte bloedcellen, waarvan een deel uit stamcellen bestaat, afgenoem. Deze worden ingevroren, de patiënt ontvangt een hoge dosis che-

motherapie gevolgd door de ontdoode stamcellen en wederom een hematopoïetische groeifactor. Gebleken is, dat de periode van **aplasie** op deze wijze tot één à twee weken kan worden beperkt. Onderzoekers proberen deze techniek inmiddels uit bij patiënten met borstkanker en kanker van de eierstokken of de zaadballen.

Nieuwe wegen

Immuno- en gentherapie

Na jaren van vruchtelos geëxperimenteer met middelen die het gehele afweerapparaat stimuleren, zoals het tuberculosevaccin BCG, heeft zich in het midden van de jaren tachtig een wederopstanding van de immuuntherapie voorgedaan. De aanleiding daarvan was met name het beschikbaar komen van de groeifactor interleukine-2, die bepaalde soorten afweercellen tot vermenigvuldiging aanzet. Dit **interleukine-2 (IL-2)** werd aanvankelijk gebruikt om buiten het lichaam ge-

brachte afweercellen in aantal te doen toenemen en te activeren. Deze cellen werden na enige tijd in de patiënt teruggebracht, in de hoop dat ze de tumor zouden aanvallen. Deze verwachting bleek bij slechts een zeer kleine minderheid van de patiënten werkelijkheid te worden. Bovendien kunnen vrijwel dezelfde resultaten worden behaald door de patiënt rechtstreeks met IL-2 te behandelen.

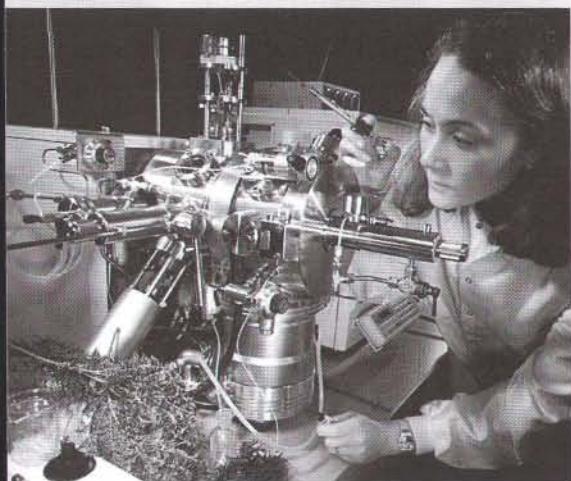
Hoe mager ook, met deze bevindingen ging een intensief onderzoek naar nieuwe vormen van therapie van start. Het doel, cellen met een effectief vermogen om tumorellen te doden zich te laten ontwikkelen, stond de onderzoekers duidelijk voor ogen. De meest fascinerende schreden zetten zij daarbij wellicht op het pad van de gentherapie, dat zich overigens al snel in tweeën deelt.

Het ene pad is gebaseerd op de bevinding, dat een deel van de met IL-2 behandelde cellen eenmaal in het lichaam wel naar de tumor gaan, maar daar kennelijk tekort schieten in tumordo-

dend vermogen. De gentherapeuten wisten het erfelijk materiaal van deze cellen zo te veranderen dat die voortdurend hoge concentraties aanmaken van een stof die de tumordood bewerkstelt. Op deze wijze zorgt IL-2

werkingen op, dat het niet mogelijk is de stof eenvoudigweg aan een patiënt toe te dienen. De bedoeling van de experimentele therapie is nu, dat de met IL-2 behandelde afweercellen naar de tumor gaan en alleen daar

cellen, waarin het gen voor een cytokine was ingebracht, bijvoorbeeld dat voor IL-2, TNF of een hematopoïetische groefactor. Dit leidde ertoe, dat er na de aanvankelijke tumorgroei een sterke afweerreactie optrad, waardoor de verdere uitgroei van de tumor werd geremd en de tumor soms zelfs geheel verdween. Bij muizen werd zelfs vastgesteld dat in enkele gevallen ook uitzaaiingen tot staan konden worden gebracht. In dat laatste geval is dus echt immuniteit ontstaan. Met gepaste trots mogen we spreken van immunisatie met genetisch ge-manipuleerde tumorcellen.



De takken van de gewone taxus bevatten stoffen die lijken op taxol. Misschien lukt het om die stoffen om te zetten in het veelbelovende cytostaticum. (foto: LPS, Britse Ambassade, Den Haag)

voor de vermenigvuldiging van de 'soldaten', terwijl het ingebrachte gen hen van een effectief wapen voorziet.

Inmiddels wordt deze vorm van gentherapie al bij kankerpatiënten uitgeprobeerd. De betrokken onderzoekers isoleerden immuuncellen uit een tumor en vermenigvuldigden die buiten het lichaam met behulp van IL-2. Vervolgens brachten zij het gen voor de tumordodende stof **tumornecrosefactor, TNF**, in de cellen aan. Deze stof, evenals de hematopoïetische groefactoren en de interleukinen een zogenaamd **cytokine**, heeft bij muizen een goed antitumor-effect. Bij mensen treden echter bij een lage dosis TNF al zoveel ernstige bij-

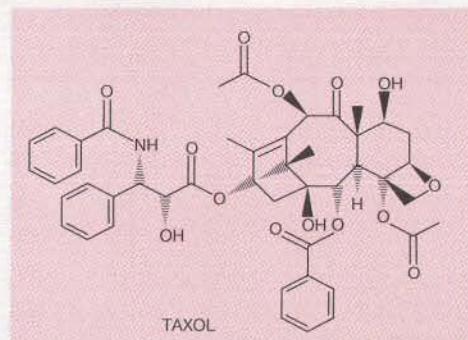
voor een werkzame hoeveelheid TNF zorgen. Er zijn pas enkele patiënten op deze wijze behandeld; voor resultaten is het te vroeg. Het tweede pad van de gentherapie neemt een geheel andere wending. Hierbij staat eigenlijk het probleem centraal, hoe het komt dat er bij de ontmoeting van afweersysteem en tumorcellen geen immuniteit ontstaat. We weten niet of de tumorcellen een gebrek aan immuniserend vermogen hebben, of dat het immunsysteem in de tumor op een of andere wijze wordt geblokkeerd. Hoe het ook zij, gentherapie kan helpen om deze barrière te overwinnen. In gentherapeutische experimenten werden proefdieren behandeld met tumor-

Nieuwe middelen

Wapens uit de bomen

Na het ter beschikking komen van cisplatinum zijn er aan het arsenaal cytostatica eigenlijk geen met een ander werkingsmechanisme dan de bestaande toegevoegd. Wel is veel energie besteed aan het ontwikkelen van **analoga**, verbindingen die lijken op bestaande middelen als doxorubicine, cisplatinum en vincristine. De hoop dat daar middelen bij waren met een breder spectrum van activiteit en minder bijwerkingen, is maar zeer ten dele in vervulling gegaan. Pas sinds kort krijgen artsen in het ziekenhuis de beschikking over cytostatica met geheel nieuwe werkingsmechanismen. In de bast van de boom *Taxus brevifolia* is een stof gevonden, met een duidelijk anti-tumoractiviteit. Deze

Taxol is een zeer ingewikkelde verbinding, die zich niet een-eenvoudig in het laboratorium laat namaken. Zo zijn er 4096 stereoisomeren van bekend, waarvan er hooguit enkele werkzaam zijn tegen kanker.



stof, taxol, bevordert de vorming en remt de afbraak van microtubuli. **Microtubuli** zijn draadvormige celstructuren die een belangrijke rol spelen bij de beweging van de cel en de celdeeling. Als gevolg van taxol zijn er teveel microtubuli aanwezig. Dat verstoort de normale functie van de cel, waardoor die sterft.

Een van de belangrijkste klinische bevindingen is, dat taxol kan leiden tot tumorverkleining bij patiënten met eierstokkanker die niet meer reageren op cisplatin. Tot nu toe was eigenlijk geen enkel cytostaticum daartoe in staat. Ongeveer één op elke vier van dergelijke patiënten blijkt met tumorverkleining te reageren. Ook patiënten met borstkanker lijken gevoelig voor taxol. Taxol onderdrukt de vorming van bloedcellen in het beenmerg en veroorzaakt soms schade aan zenuwen. Op dit moment wordt nagegaan, wat de rol van taxol bij de behandeling van patiënten kan zijn.

Taxol zit in de bast van een zeldzame boom, die voor de winning van het middel moet worden gekapt. Er zijn dus belangrijke praktische problemen om voldoende

van het geneesmiddel beschikbaar te krijgen. Het blijkt bovendien bijzonder moeilijk om het ingewikkelde molecuul in het laboratorium na te maken. Een mogelijke oplossing bieden de naalden van de boom, die taxolachtige stoffen bevatten. Naar de mogelijkheid om uit die stoffen doeltreffende cytostatica te maken, lopen verschillende onderzoeken. Zolang dat echter nog niet is gelukt, zit de beperkte beschikbaarheid van taxol het onderzoek en de toepassing van deze nieuwe klasse van verbindingen danig in de weg. Het onderzoek naar nieuwe behandelwijzen voor kanker beweegt zich over een breed front. Bij de bestaande chemotherapieën vormen resistentie en de optimale dosis belangrijke onderwerpen van studie. De onderzoekers nemen ook geneesmiddelen met celdodende eigenschappen onder de loep, die zich wat be-

treft hun werkingsmechanismen van de bestaande cytostatica onderscheiden. Gentherapie is een voorbeeld van experimentele benaderingen die zich niet rechtstreeks op de tumorcel richten, maar op de versterking van de antitumor-mechanismen waarover het lichaam zelf al beschikt.

Daarnaast zijn er nog weer andere vormen van therapie in ontwikkeling. Een daarvan is de **anti-angiogenese**. Angiogenese is het proces van de vorming van nieuwe bloedvaten. Een tumor is in staat om belendende bloedvaten aan te zetten tot de vorming van extra zijtakken. De tumor doet dat om aan zijn behoefte aan zuurstof en voedingsstoffen te voldoen. Daarmee heeft de tumor een achillespees. Als we in staat zouden zijn de doorbloeding te remmen, zou de tumorgroei stilstaan. Als we nieuwe bloedvaten kunnen doen verdwijnen, zou de tumor kleiner worden! Langzaam maar zeker vergaren we voldoende kennis over de angiogenese om in dat proces te kunnen ingrijpen. De eerste studies bij mensen met middelen die angiogenese tegengaan, zijn inmiddels van start gegaan. Als die middelen doen wat we ervan verwachten, zou opnieuw een wapen aan het therapeutisch arsenaal in de strijd tegen kanker worden toegevoegd.

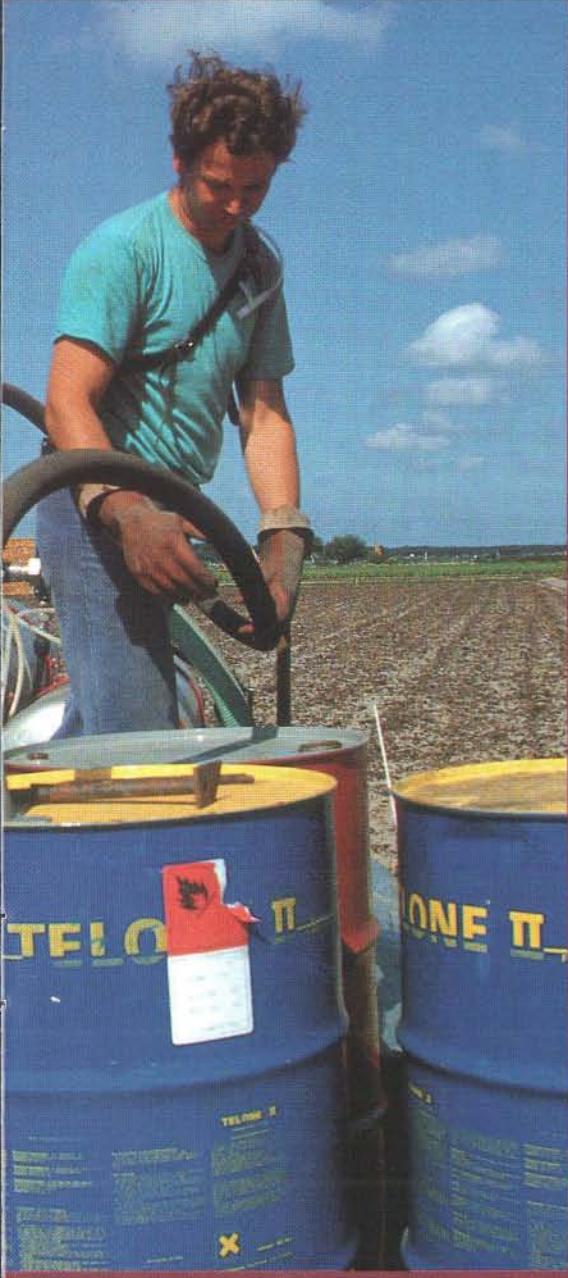
KLIK OP WETENSCHAP, onder redactie van Natuur & Techniek, in samenwerking met New Scientist.

Voor het maken van kopieën is toestemming vereist van de Stichting Reprorecht (Postbus 882, 1180 AW Amstelveen, Tel. 00-31)20-5407496).

CHEMICALIËN IN DE MENS



Landbouwers injecteren 1,3-dichloorpropeen, een bestrijdingsmiddel tegen aaltjes, met een schaarfrees in de bodem. Onderzoekers zijn nagegaan met welke hoeveelheden bestrijdingsmiddel mensen in aanraking komen en hoe ze de verbinding in het lichaam verwerken.

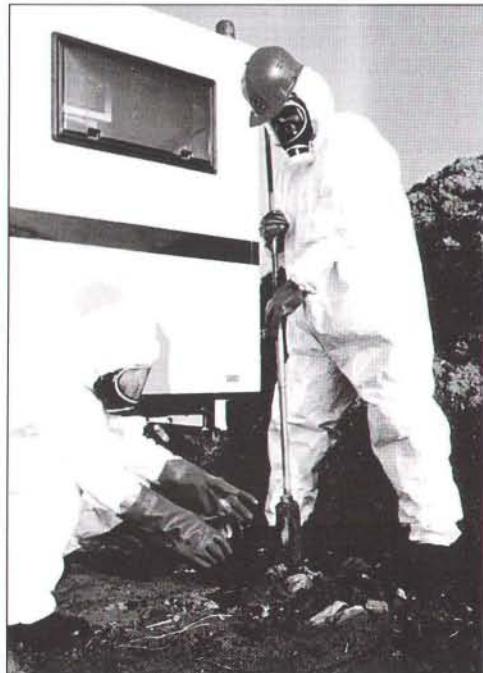


N.P.E. Vermeulen

Afdeling Moleculaire Toxicologie, VU Amsterdam

Deze eeuw ondervond de chemische industrie een explosieve groei. Fabrikanten vonden talloze nieuwe verbindingen uit en brachten ze op de markt. Boeren besproeiden hun akkers met nieuwe bestrijdingsmiddelen, terwijl andere chemicaliën al dan niet legaal werden gestort. Ondanks de verspreiding van deze vreemde chemische verbindingen in zijn omgeving nam de levensverwachting van de mens flink toe. Kennelijk heeft de mens een groot vermogen om de schadelijke invloed van lichaamsvreemde giftige stoffen drastisch te beperken.

De mens is opgebouwd uit chemicaliën, ademt chemicaliën, eet chemicaliën en leeft in een omgeving vol chemicaliën. Gemiddeld genomen eet een volwassen mens elk jaar ongeveer 800 kilogram voedsel, drinkt 800 liter water, ademt 7000 kuub lucht en slikt ruim acht verschillende geneesmiddelpreparaten. In 1967 waren er alleen al in een aardappel 150 verschillende stoffen gevonden, na bakken zonder vet waren dat er 228 en na frituren nog veel meer. Het Amerikaanse tijdschrift *Chemical Abstracts*, dat alle bekende chemische verbindingen heeft geregistreerd, vermeldde in 1985 vijf miljoen verschillende chemische stoffen. Naar schatting 65 000 van deze chemicaliën (met een wereldjaarproductie van een kwart miljard ton en een afvoer van zestig miljoen ton naar ons milie) werden toen gebruikt voor industriële en andere maatschappelijke toepassingen. Jaarlijks komen er zo'n tweeduizend nieuwe chemicaliën bij. Veel chemische stoffen zijn slecht voor de gezondheid, maar toch heeft de mens een nog steeds groeiende levensverwachting. Zijn lichaam heeft een verbazingwekkend vermogen zich tegen schadelijke chemicaliën te beschermen.



2

730

1. De Duitse bacterioloog Paul Ehrlich won in 1908 de Nobelprijs voor geneeskunde en fysiologie. Rond de eeuwwisseling introduceerde hij het sleutel-slotprincipe bij de beschrijving van de wisselwerking tussen antistof en antigen.

2. Met gevoelige analytisch-chemische meetmethoden zijn kleine hoeveelheden giftige verontreinigingen in bodemonsters aan te tonen.



1

Natuurprodukten

Gek genoeg komen de giftigste chemicaliën voort uit de natuur. Veel kennis over de geneeskrachtige en giftige werking van planten en andere natuurprodukten stamt uit de oude Chinese, Egyptische en Griekse culturen. De eerste medische rapporten met recepten voor vergiften, de *Ebers Papyrus*, stammen uit 1500 voor Christus. Om het leed van slachtoffers te verzachten, mengde de gismenger Thrasyas (400 v.Chr.) extracten van de scheerling (*Conium maculatum*) met die van de slaapbol (*Papaver somniferum*). In die tijd beschreef Hippocrates de eerste beginselen van vergiftigingen en de behandeling daarvan.

Pas in de 16e eeuw adviseerde de Zwitserse geneesheer en alchemist Phillipus Theophrastus von Hohenheim (1493-1541), beter bekend onder de naam Paracelsus, zijn patiënten zo zuiver mogelijke chemicaliën te gebruiken als geneesmiddel. Hieronder vielen kwik, antimoon en opium. Hij stelde dat "een vergif en een geneesmiddel één zijn en dat alleen de dosis bepaalt of een stof giftig is of niet". Dat deze grondgedachte nog steeds waar is bleek bijvoorbeeld in 1983, toen het British Medical Journal meldde dat gewoon water dodelijk kan zijn. Een gezonde vrouw overleed vier dagen nadat ze in korte tijd meer dan vijftien liter water had gedronken. Ook is alcohol in lage doses (via inbouw in de citroenzuurcyclus) een voedingsmiddel, in een eenmalige hoge dosis een pijnstiller en in chronisch hoge



doses een giftige stof die maag-darmstoornissen, leververvetting en neurologische afwijkingen veroorzaakt. De dosis bepaalt of een stof voedingsmiddel, geneesmiddel of gif is.

Met de toenemende kennis van de fysiologie en de chemie maakte de *toxicologie*, letterlijk de leer van de vergiften, belangrijke stap-

pen voorwaarts. De Spaanse arts-chemicus Bonaventura Orfila (1787-1853) zag een relatie tussen de giftige werking van chemicaliën en hun concentraties in weefsels. De Fransman Claude Bernard (1813-1878) ging nog verder: hij stelde dat werkingsmechanismen van gif inzicht verschaffen in het verband tussen de moleculaire structuur van stoffen en de (patho)fysiologie van levensprocessen. Nobelprijswinnaar Paul Ehrlich (1852-1915) verrichtte revolutionair ontwikkelingswerk bij de ontwikkeling van selectief werkzame toxinen tegen de Afrikaanse slaapziekte en syfilis. Hij opperde dat giftige stoffen zich kunnen hechten aan biologische macromolekülen en duidde ze in die rol aan als *chemo-receptoren*, een begrip dat later zeer waardevol bleek in de farmacologie en de toxicologie.

In de 19e eeuw ontdekte men ook dat het lichaam via chemische omzettingen molekülen kan veranderen. Tot 1940 dachten de toxicologen dat deze *biotransformaties* altijd leiden tot verminderde giftigheid. Daarna bleek pas dat dit niet in alle gevallen opgaat. Soms zet ons lichaam chemicaliën juist om in giftiger verbindingen.

TABEL 1 De dosis bepaalt de giftigheid

VERBINDING	LD ₅₀ *	AARD	HERKOMST OF TOEPASSING
BOTULINETOXINE A	0,0005	Natuurlijk	<i>Clostridium botulinum</i> (bacterie)
DIFTERIETOXINE	0,3	Natuurlijk	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
TCDD (DIOXINE)	1,0	Natuurlijk Synthetisch	Industriële verontreiniging
TETRODOTOXINE	15	Natuurlijk	Kogelvis
CURARE	500	Natuurlijk	<i>Chondodendron tomentosum</i> (tropische plant)
AFLATOXINE B1	600	Natuurlijk	<i>Aspergillus flavus</i> (schimmel op pinda's)
NICOTINE	1000	Natuurlijk	<i>Nicotiana tabacum</i> (tabaksplant)
PARATHION	3000	Synthetisch	Bestrijdingsmiddel
BLAUWZUUR	10 000	Natuurlijk Synthetisch	Diverse planten O.a. goudwinning
THALLIUM	10 000	Natuurlijk Synthetisch	Element 'Rattegif'
METHYLBROMIDE	100 000	Synthetisch	Ontsmettingsmiddel
DDT	113 000	Synthetisch	Bestrijdingsmiddel
LOOD	120 000	Natuurlijk Synthetisch	Delfstof Bewerkt metaal, benzine
KEUKENZOUT	4 000 000	Natuurlijk	Zeewater, aardkorst

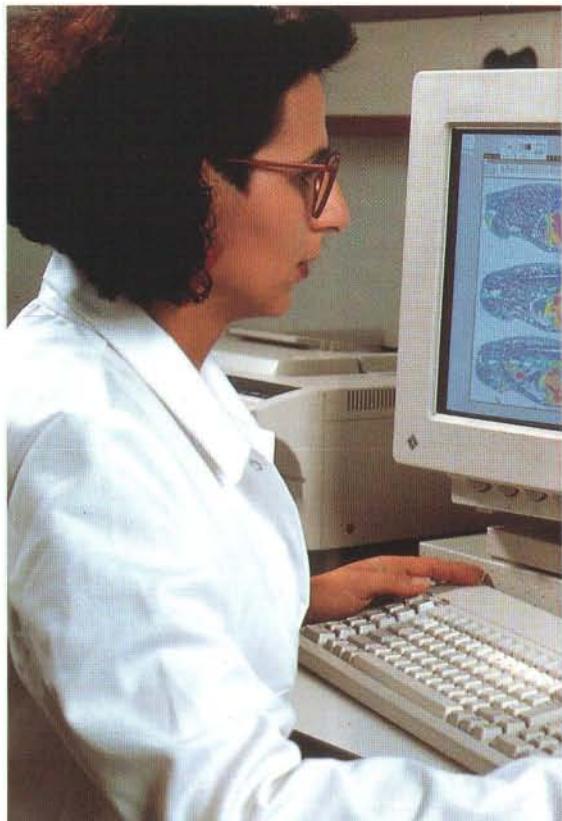
* Dodelijke dosis in microgram verbinding per kilogram lichaamsgewicht bij 50% van de proefdieren (rat, muis, cavia).

Schadelijk

Toxicologie wordt tegenwoordig gedefinieerd als de tak van de wetenschap die zich bezighoudt met schadelijke effecten van chemische stoffen en fysische factoren op levende organismen. In principe kan toxicologie worden uitgevoerd op verschillende fysiologische niveaus, namelijk op dat van molekülen, organelen, cellen, organen en weefsels, hele organismen en zelfs op het niveau van populaties en ecosystemen.

De laatste twee decennia groeide de belangstelling voor een meer mechanistische benadering van toxicologie. Het doel hiervan is het verklaren van toxicologische verschijnselen. Dit in tegenstelling tot de fenomenologische toxicologie, waarin alleen eenvoudig waarneembare verschijnselen als weefselbeschadigingen en dood centraal staan.

In de mechanistische benadering worden in het algemeen vijf stadia onderscheiden waarin giftigheid van lichaamsvreemde chemicaliën ontstaat. Ten eerste is er de *toxicokinetiek*; de opname, verdeling en uitscheiding van stoffen. Ten tweede zijn er de *biotransformaties*, waarbij het lichaam de stof verandert en deze minder giftig of juist giftiger maakt. Ten derde gaan de stoffen al dan niet omkeerbare *interacties* aan met macromolekülen in cellen of weefsels. In het vierde stadium vinden (*bio)chemische bescherming of reparaties* plaats en tenslotte zijn er de *aard en de gevolgen* van de vergiftiging voor het organisme. De toxicologie die hierbij verklaringen zoekt op het allerlaagste, dus moleculaire niveau heet *moleculaire toxicologie*.

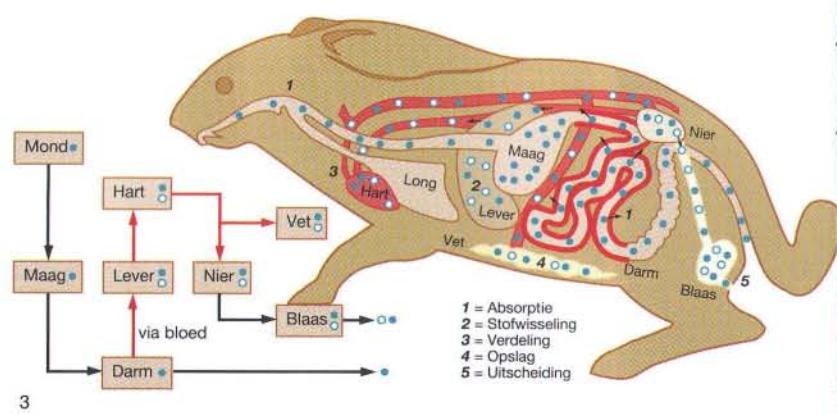


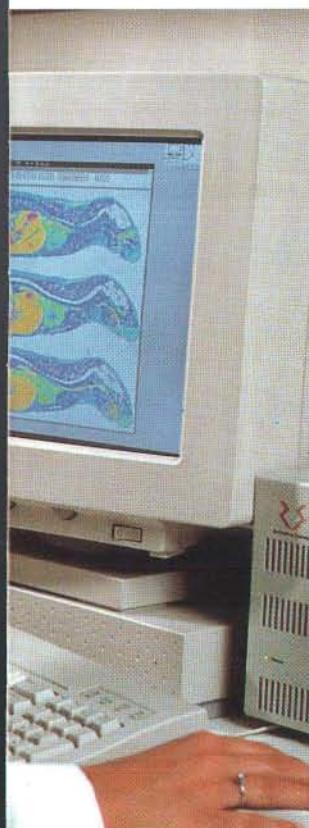
4

Toxicokinetiek

Toxicokinetiek is de studie naar de lotgevallen van een giftige stof en het verloop van zijn concentratie (en eventueel van zijn metabole-

3. De toxicokinetiek beschrijft de wisselwerking van een chemische verbinding met een organisme. Na opname met het voedsel, komt een verbinding terecht in het spijsverteringskanaal. Via de bloedsomloop komt de verbinding terecht in de lever, waar de biotransformatie plaatsvindt. Bij de verdere verdeling over het lichaam, kan de verbinding worden opgeslagen in vetweefsel of worden uitgescheiden.





4. Na het toedienen van een gelabelde verbinding aan een knaagdier, kunnen in dunne coupes nagaan hoe zo'n verbinding en zijn omzettingsproducten zich over het lichaam hebben verdeeld. De computer geeft de concentratie van het label via een kleurcodering aan.

5. Er zijn tal van manieren waarop giftige verbindingen een organisme kunnen beïnvloeden. Met fluorescentietechnieken is hier het vrijkomen van calcium bij de activering van een spiercel aangegeven. Sommige verbindingen kunnen de werking van een spiercel uitschakelen. Ze blokkeren bijvoorbeeld receptoren in de synaps, verstopen calciumkanalen of heffen verschillen in calciumconcentratie binnen en buiten de cel op.

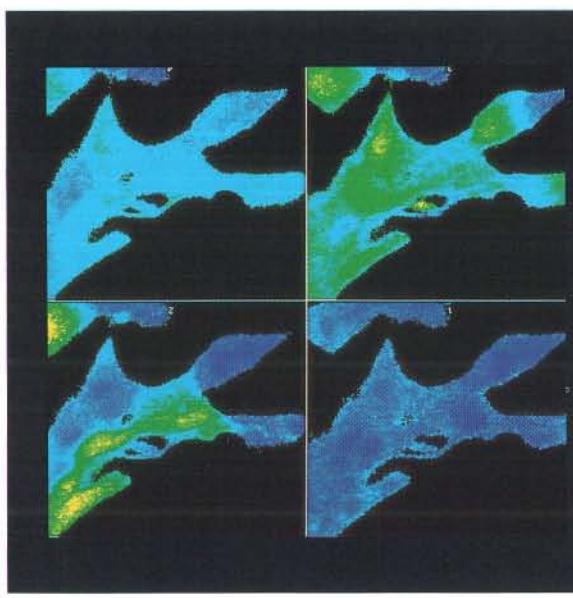
waarschijnlijk dat longcellen paraquat wel, maar diquat niet actief opslaan. Experimenten *in vitro* gebeuren echter in een deel van het organisme, bijvoorbeeld in longweefsel dat zo goed en zo kwaad als het kan in leven wordt gehouden. De complexiteit van een heel organisme gaat bij deze proeven verloren.

Andere voorbeelden waaruit het belang van verdeling over het lichaam blijkt, zijn de opslag van lood in botweefsel en van cadmium in niermerg. Insekticiden zoals DDT en diëldrins en de biologisch moeilijk afbreekbare en milieueronreinigende PCB's hopen op in het vetweefsel. Eenmaal daar opgeslagen zijn deze stoffen betrekkelijk onschadelijk. Bij het eten van plantaardige oliën of bij plotselinge sterke vermagering door speciale diëten of sterk vasten, komen ze weer vrij. Ze kunnen zich dan via de bloed-hersenbarriëre verplaatsen naar het centraal zenuwstelsel en daar hun giftigheid weer doen gelden.

Het lichaam is ook in staat giftige stoffen direct en onveranderd uit het lichaam te verwijderen. Dat kan via de uitademingslucht, urine, faeces en in mindere mate via speekels-, zweet- en melkklieren. Men spreekt dan van uitscheiding. Stoefigenschappen als vluchtigheid, molekulogewicht en wateroplosbaarheid spelen hierbij een belangrijke rol.

ten) in de verschillende delen van een organisme. Het concentratie-tijdsverloop van een stof in het lichaam is de resultante van verschillende processen die met verschillende snelheden verlopen, zoals opname, verdeling en uitscheiding. Behalve door (patho)fysiologische processen worden deze vooral bepaald door de chemische structuur van de stof.

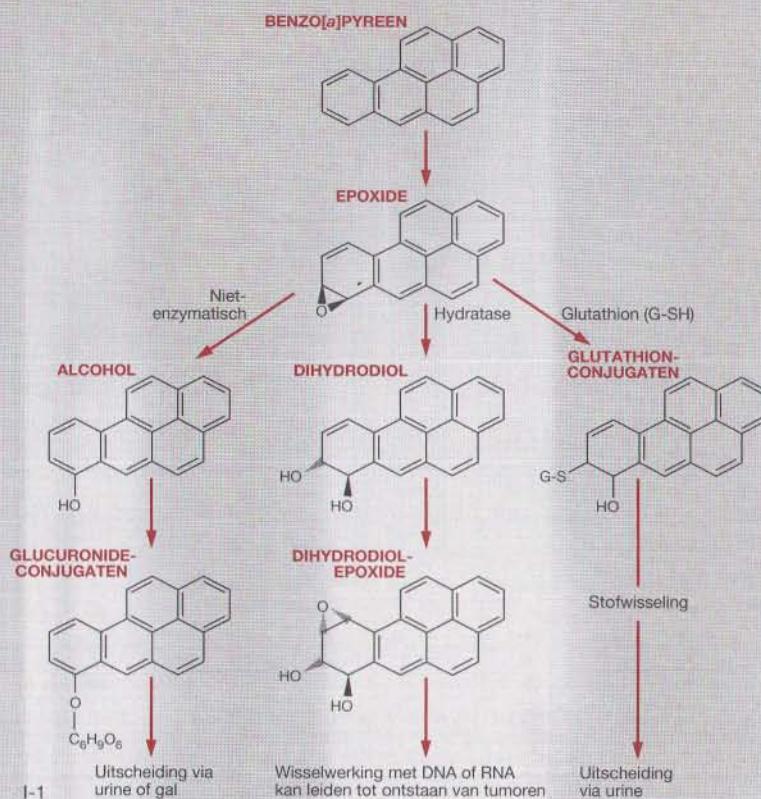
De onkruidverdelger paraquat bijvoorbeeld is zeer schadelijk voor longweefsel van zoogdieren, waaronder de mens. Deze werking hangt samen met de vorming van gereduceerde en daardoor geactiveerde zuurstofvormen. *In vitro* (letterlijk: in glas, dus 'in de reageerbuis') is de structureel verwante verbinding diquat net zo giftig. Hoogstwaarschijnlijk komt die giftigheid tot stand via hetzelfde moleculaire mechanisme. In levende organismen (*in vivo*) is diquat in vergelijking met paraquat vooral schadelijk voor de nieren, en veel minder voor de longen. De oorzaak hiervan is



Polycyclische aromatische koolwaterstoffen

Dat biotransformatie een belangrijk proces is voor het al dan niet giftig zijn van chemicaliën blijkt wel uit het voorbeeld van de polycyclische aromatische koolwaterstoffen, in de volksmond ook wel PAK's genoemd. Al in 1775 vermoedde de Engelsman Percival Pott een verband tussen blootstelling aan roetdeeltjes en zaadbalkanker bij Londense schoorsteenvegers. Het duurde echter nog tot 1933 voordat werd aangetoond dat zuivere (geïsoleerde of gesynthetiseerde) PAK's, vooral dibenz[a,h]antraeen en benzo[a]pyreen, hiervoor en voor de vorming van andere tumoren verantwoordelijk waren.

Inmiddels zijn vrijwel overal PAK's in aangetoond; in rivierwater, in slib, in benzine, in groente, in aardappelen en noem maar op. Met name bij roken en in aangebrand of geroosterd vlees en brood ontstaan allerlei PAK's in kleine hoeveelheden. De meeste PAK's zijn onschadelijk; van slechts een klein aantal PAK's is zeker dat ze kankerverwekkend zijn, een paar andere worden ervan verdacht. De giftigste vertegenwoordiger zou benzo[a]pyreen zijn. Men



schat dat elke Nederlander en Belg gemiddeld elke dag via voeding en lucht enkele microgrammen van deze stof binnen krijgt.

De kankerverwekkende effecten van benzo[a]pyreen werden eerst verklaard op basis van omkeerba-

Biotransformaties

Naast opname, verdeling en uitscheiding (toxicokinetiek) van giftige stoffen zijn zowel biotransformatie als de wisselwerking tussen stoffen en grote molekülen uit de cel van belang voor het verklaren van het ontstaan van giftigheid. Verder spelen beschermings- en reparatiemechanismen een rol. Vooral op histologische gronden onderscheiden onderzoekers twee fasen bij biotransformaties. De zoge-

noemde Fase I omvat veranderingen van het molecuul zelf, vaak als gevolg van oxydatie-, reductie- en hydrolysereacties. In Fase II wordt meestal aan de lichaamsvreemde stof een (klein) lichaamseigen molecuul gekoppeld, zoals glucuronzuur, sulfaat of het drie aminozuren tellende eiwit glutathion. De gewijzigde stoffen heten *metabolieten*. De door enzymen gekatalyseerde biotransformatiereacties vinden in vrijwel alle organen plaats, maar lever, longen, nieren, huid en dunne darm zijn

INTERMEZZO

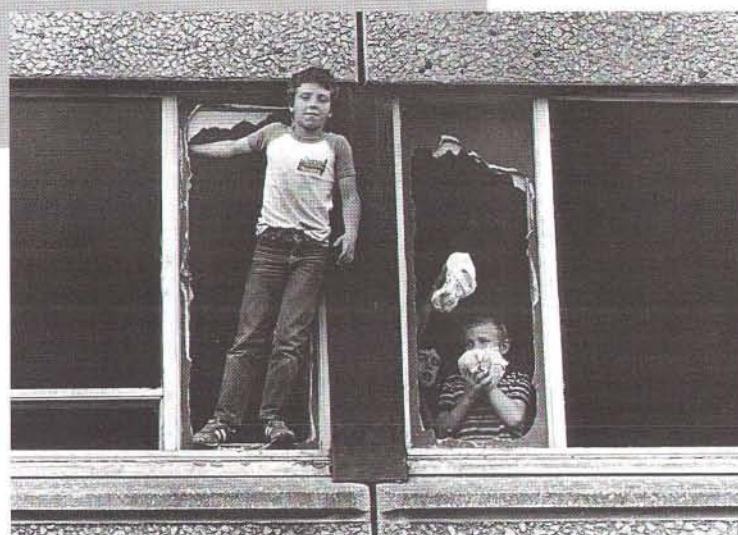
re wisselwerkingen tussen deze stof en een receptor. Onderzoekers stelden in 1962 de werking van benzo[a]pyreen voor als een gevolg van ladingsoverdracht na insluiting van het molecuul tussen twee polypeptide-ketens in membranen. Onlangs bleek dat benzo[a]pyreen in een aantal enzymatische reactiestappen wordt omgezet tot 7,8,9,10-tetrahydro-7R,8S-dihydroxy-9S,10R-epoxybenzo[a]pyreen dat gemakkelijk met DNA reageert. Er is geen stof bekend die meer mutaties veroorzaakt bij V79-cellen van de Chinese hamster en het is ook de meest tumorverwekkende metaboliet in de long van de muis. Het wordt dan ook wel het *ultimate carcinogen* van benzo[a]pyreen genoemd. De stof reageert anders met DNA dan zijn stereo-isomeren. Een aantasting van DNA door dit molecuul is moeilijker te repareren en blijft langer bestaan. Daardoor zou deze stereo-isomeer eerder een tumor veroorzaiken dan een andere.

Op basis van inzichten in de stereochemie en chemische reactiviteit van de verschillende stereo-isomere metabolieten van benzo[a]pyreen is door onderzoekers na 1976 de *bay-region theory* ontwikkeld, die de kankerverwekkende werking van diverse andere polycyclische aromatische koolwaterstoffen voorspelt. Met name de positie van verschillende atomen ten opzichte van elkaar (sterische factoren) zijn van belang, meer nog dan de op zich noodzakelijke hoge chemische reactiviteit van de diol-epoxiden.

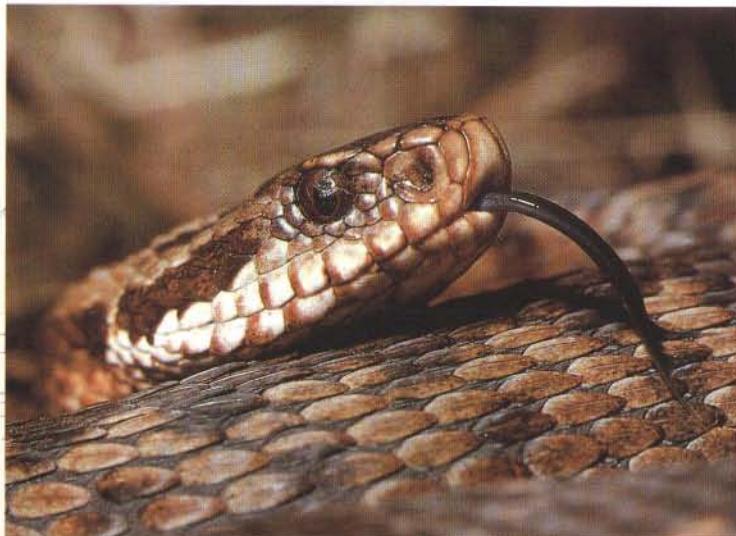
het belangrijkst. Meestal maakt biotransformatie schadelijke stoffen zwaarder en minder goed oplosbaar in vet. Dit bevordert uitscheiding in gal en urine. In sommige gevallen echter zorgt de biotransformatie voor nieuwe functionele groepen of voor uiterst reactieve intermediairen waardoor juist nieuwe giftige eigenschappen ontstaan.

Zowel binnen een soort als tussen diersoorten kan de biotransformatiecapaciteit sterk verschillen. Dit hangt af van zowel erfelijke als omgevingsfactoren. De ene persoon kan veel van een bepaalde chemische stof omzetten, terwijl een andere daar al bij een kleine toegediende dosis niet meer toe in staat is. Daardoor kunnen ook per persoon verschillende verhoudingen van een chemische stof en zijn omzettingsprodukten in het lichaam ontstaan.

Kennis van toxicokinetiek en biotransformaties is van belang om te kunnen bepalen in hoeverre de resultaten van *in-vitro*-experimenten ook opgaan voor levende organismen van dezelfde soort en of experimentele resultaten die bij de ene soort verkregen zijn zonder meer gelden voor een andere soort. Trichlooretheen (tri) is hiervan een geschikte illustratie. Het is een oplos- of ontvettingsmiddel waar sommige mensen verslaafd aan zijn getuige het beruchte lijm- of solutiesnuiven. Bij muisen veroorzaakt de stof leverkanker, maar bij



6. Om voldoende tri te kunnen inademen, laten enkele lerse kinderen een klopper solutie vervliegen in een plastic zak.



7

7. In Nederland en België is de gewone adder (*Vipera berus*) de enige giftige slang die in het wild voorkomt. Het gif bevat hotoxinen, die een bloedvergiftiging veroorzaken en kunnen leiden tot hartstilstand.

8 en 9. De bekendste mutageniteitstest is de Ames-test, waarbij wordt nagegaan of verbindingen veranderingen in het erfelijk materiaal van *Salmonella*-bacteriën veroorzaken. Een mutagene verbinding hoeft nog niet kankerverwekkend te zijn.

ratten niet. Dit zou komen doordat muizen, in tegenstelling tot ratten en mensen, uit tri snel veel trichlooor-azijn maken. Trichlooorazijn veroorzaakt in geïsoleerde levercellen van zowel muizen als ratten een vergroting van de peroxisomen, een proces dat noodzakelijk zou zijn voor het ontstaan van leverkanker door tri. In menselijke levercellen heeft trichlooorazijn dit effect echter niet. Tri wordt in de mens bovendien nauwelijks omgezet in trichlooorazijn. Wat betreft het kankerverwekkende effect in de lever lijken mensen meer op de ongevoelige ratten dan op de gevoelige muizen.

In de gaten houden

Om de blootstelling van mensen aan giftige stoffen en de daaruit voortvloeiende risico's te schatten, heeft men tegenwoordig de beschikking over een breed scala aan methoden en technieken. Om de uitwendige belasting vast te stellen en daarmee opgenomen dosis te schatten, kan men *omgevingsmonitoring* (EM, environmental monitoring) gebruiken. Luchtcconcentraties kan men bijvoorbeeld vergelijken met door de overheid vastgestelde *MAC-waarden*: maximale aanvaarde concentraties. Dat is de concentratie van een stof in de lucht die gedurende langere periode (tot zelfs een geheel arbeidsleven) de gezondheid van zowel werknemers en hun nageslacht niet benadeelt.



8

Om de inwendige belasting door chemicaliën vast te stellen, gebruikt men *biologische-monitoringstechnieken* (BM-technieken). Hierbij worden concentraties gemeten van de stof zelf of van zijn metabolieten in bijvoorbeeld urine, bloed, speeksel of uitademingslucht. Met biologische monitoring tracht men de hoeveelheden werkelijk in het lichaam opgenomen stof vast te stellen. In sommige gevallen zijn deze te vergelijken met officieel vastgestelde biologische grenswaarden. Tot slot kan men tegenwoordig ook vroege biologische reacties van het lichaam op vreemde stoffen gebruiken als aanwijzing voor blootstelling hieraan. Deze benadering noemt men *biologisch-effectmonitoring* (BEM). Ze bestaat bijvoorbeeld uit het opsporen van enzymen in bloed of van stoffen die een covalente binding met DNA of bloed-ewitten aangaan.

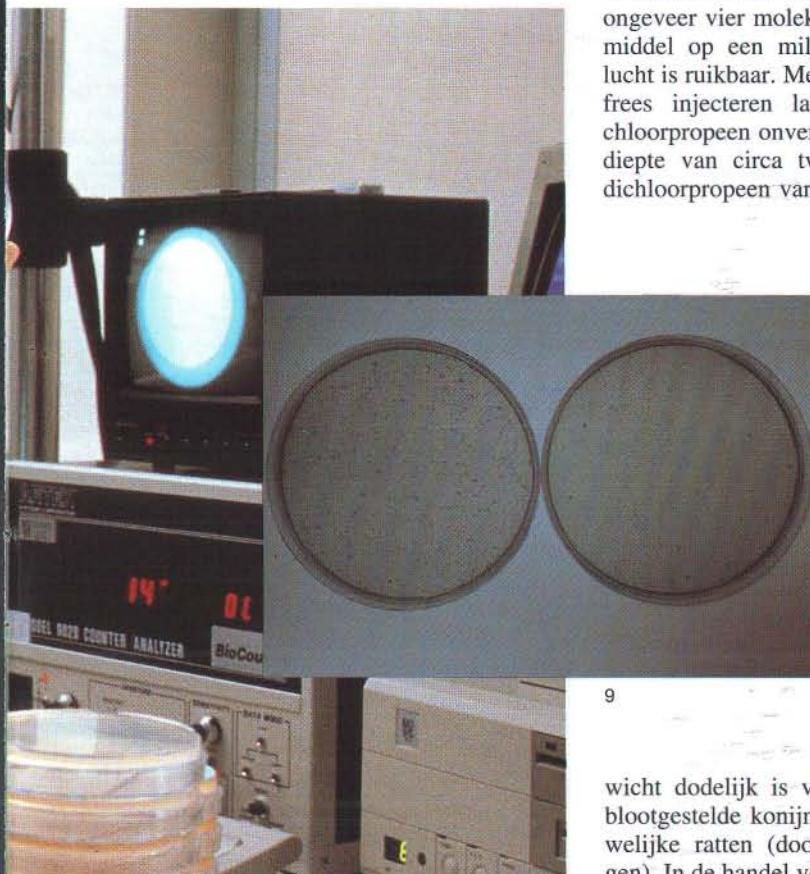
De drie boven genoemde monitoringstechnieken worden bijvoorbeeld gebruikt om blootstelling aan bestrijdingsmiddelen vast te stellen. In 1988 werd naar schatting 42 miljoen kilogram bestrijdingsmiddelen gebruikt, waarvan ongeveer de helft in land- en tuinbouw. In totaal zijn in Nederland ongeveer driehonderd verschillende werkzame stoffen als bestrijdingsmiddel toegelaten. Het verbruik in land- en tuinbouw komt voor ongeveer de helft voor rekening van grondontsmettingsmiddelen als 1,3-dichloorpropeen en methylisothiocyanate.

1,3-Dichloorpropeen is een heldere, strokleurige vloeistof met een doordringende, op chloroform lijkende geur, die matig oplost in water, maar wel vrij goed in tal van organische oplosmiddelen. Het wordt voornamelijk ingezet ter bestrijding van aaltjes (wormen) in de bodem bij de teelt van onder andere aardappelen, aardbeien, bloembollen, suiker- en voederbieten en uien. Een concentratie van ongeveer vier moleculen van het bestrijdingsmiddel op een miljoen moleculen (4 ppm) lucht is ruikbaar. Met een zogenaamde schaarfrees injecteren land- en tuinbouwers dichloorpropeen onverduld in de bodem op een diepte van circa twee decimeter. De dosis dichloorpropeen varieert van 150 tot 400 liter

per hectare in de akkerbouw en van 240 tot 600 liter per hectare in de tuinbouw.

De lever, de nieren en de longen zijn de gevoeligste organen voor schade door 1,3-dichloorpropeen. Uitwendige blootstelling eraan kan blaren en afsterven van de huid veroorzaken. De stof kan irriterend werken op ogen en luchtwegen. Bij dierproeven bleek dat een dosis van ongeveer 500 milligram per kilogram lichaamsge-

wicht dodelijk is voor de helft van hieraan blootgestelde konijnen (huidcontact) en vrouwelijke ratten (door de mond binnengekregen). In de handel verkrijgbare preparaten ver-



wekken mutaties in standaardtesten zoals de Ames-test. Hoewel het niet mogelijk is een-duidige uitspraken te doen over de mate waarin 1,3-dichloorpropeen bij mensen kanker veroorzaakt, beschouwt men deze stof als verdacht kankerverwekkend.

Blootstelling aan 1,3-dichloorpropeen treft allereerst loonwerkers, personen die betrokken zijn bij productie, opslag, transport en uiteindelijke toepassing van de stof (directe blootstelling), maar mogelijk ook omwonenden van behandelde percelen (indirecte blootstelling). Bij loonwerkers in de bollenstreek werd in 1988 gedurende acht uur gemiddeld de helft tot vier keer de toegestane concentratie in de ingeademde lucht gemeten. Verder was er een duidelijk verband tussen de concentratie 1,3-dichloorpropeen in de inademingslucht en de hoeveelheid door het lichaam gevormde metabolieten in de urine. Ook mensen die zich in de buurt van de bollenvelden ophielden, hadden deze metabolieten in hun urine. 1,3-Dichloorpropeen veroorzaakt verder een minime, herstelbare functieverandering in de nier.

Dit onderzoek maakte duidelijk dat een optimale injectietechniek in combinatie met adequate persoonlijke beschermingsmiddelen en hygiëne beslist noodzakelijk is om de bloot-



10

TABEL 2 Enkele voorbeelden van toxicatie

VERBINDING	GIFTIG PRODUKT	AARD VERGIFTING
METHANOL	Alcoholdehydrogenase → Methanal	(Wordt omgezet in mierezuur)
METHANAL	Alcoholdehydrogenase → Mierezuur	Aantasting van het netvlies
ETHANOL	Alcoholdehydrogenase → Ethanal	Effecten op centrale zenuwstelsel
ETHYLEEN-GLYCOL	Alcoholdehydrogenase → Oxaalzuur	Niervergiftiging
PARATHION	P450/O ₂ → Paraoxon	Zenuwgif
ANILINE	P450/O ₂ → p-Aminofenol	Methemoglobinemie
CHLOROFORM	P450/O ₂ → Fosgeen	Cytotoxisch

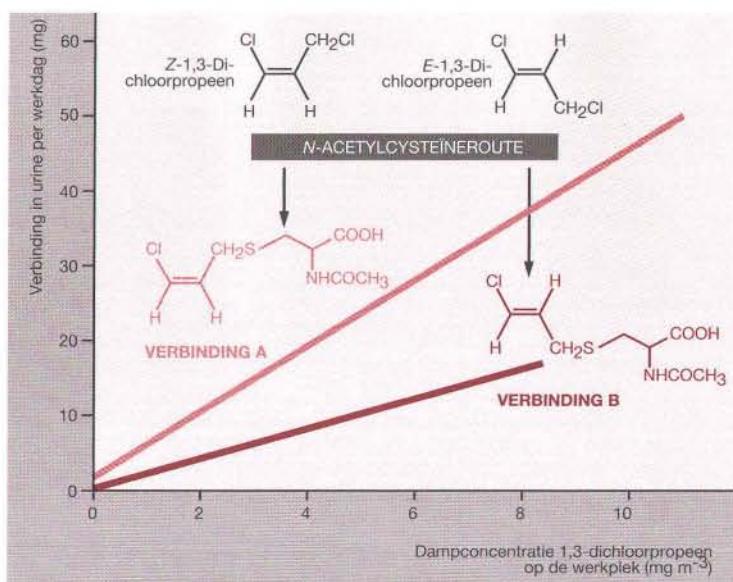
10. Voor *environmental monitoring* dienen de meetstations van het Landelijk Meetnet Luchtkwaliteit, waar de concentraties van ammoniak en andere vluchte stoffen worden gemeten. Bij *personal monitoring* registreert een apparaatje op de kraag met welke verbindingen iemand in contact komt

Tabel 2. In het lichaam kunnen sommige verbindingen worden omgezet in giftige produkten. Het enzym alcoholdehydrogenase oxydeert alcoholen tot ketonen of zuren. Het cytochrome-P450-systeem is verantwoordelijk voor de reactie van verbindingen met zuurstof waarbij water en een alcohol ontstaat. Bij methemoglobinemie zijn verbindingen verbonden met hemoglobine en verijden zo het zuurstoftransport.



11. In het lichaam wordt 1,3-dichloorpropeen onschadelijk gemaakt, door het te koppelen aan *N*-acetylcysteïne, waarbij S-[3-chloor-2-propenyl]-*N*-acetylcysteïne ontstaat. Er is een duidelijk verschil

tussen de mate waarin de stereo-isomeren van 1,3-dichloorpropeen worden opgenomen en uitgescheiden. De MAC-waarde (5 mg m^{-3}) geldt voor een mengsel van de twee stereo-isomeren.



11

stelling van loonwerkers aan 1,3-dichloorpropeen te beperken tot beneden de geldende MAC-waarde van 1 ppm.

Geneesmiddelen

Hoewel geneesmiddelen uitgebreide onderzoeken ondergaan voordat ze op de markt komen, verschijnen er nog steeds produkten met ernstige of minder ernstige bijwerkingen in de handel. Tegenwoordig past men bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen weliswaar meer en gevoeligere onderzoeks-methoden toe, maar het probleem blijft in hoeverre die de situatie in de mens juist weerspiegelen. Een voorbeeld van een klassiek geneesmiddel dat niet helemaal zonder ongewenste bijwerkingen is, is paracetamol.

Paracetamol (*N*-acetyl-*p*-aminofenol) kwam al in 1893 in de handel als pijnstillend en koortsverend middel. Het heeft echter tot omstreeks 1950 geduurd voordat het op grote

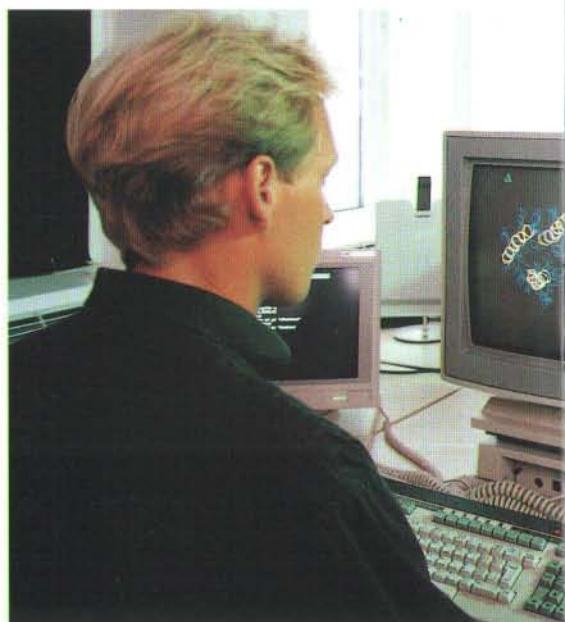
schaal ingang vond als alternatief voor aspirine en fenacetine. Momenteel is paracetamol nog steeds een van de meest gebruikte werkzame stoffen in geneesmiddelen die zonder doktersrecept te krijgen zijn. In normale doses is het een veilige stof.

In 1966 rapporteerden artsen voor het eerst dat paracetamol bij een overdosis schadelijk is voor de lever. Na die tijd werd het middel ook wel (en met succes) gebruikt bij zelfmoordpogingen. Een overdosis paracetamol leidt tot uitputting van glucose in de lever, verlies van ribosomen, verandering van het endoplasmatisch reticulum en celdood rond de centrale leverader. De lever ontfiltert paracetamol door er glucuronzuur of sulfaat aan te koppelen. Bij een overdosis raakt dit mechanisme verzwakt en gaat de lever een giftige metaboliet vormen, *N*-acetyl-*p*-benzochinonimine (NAPQI).

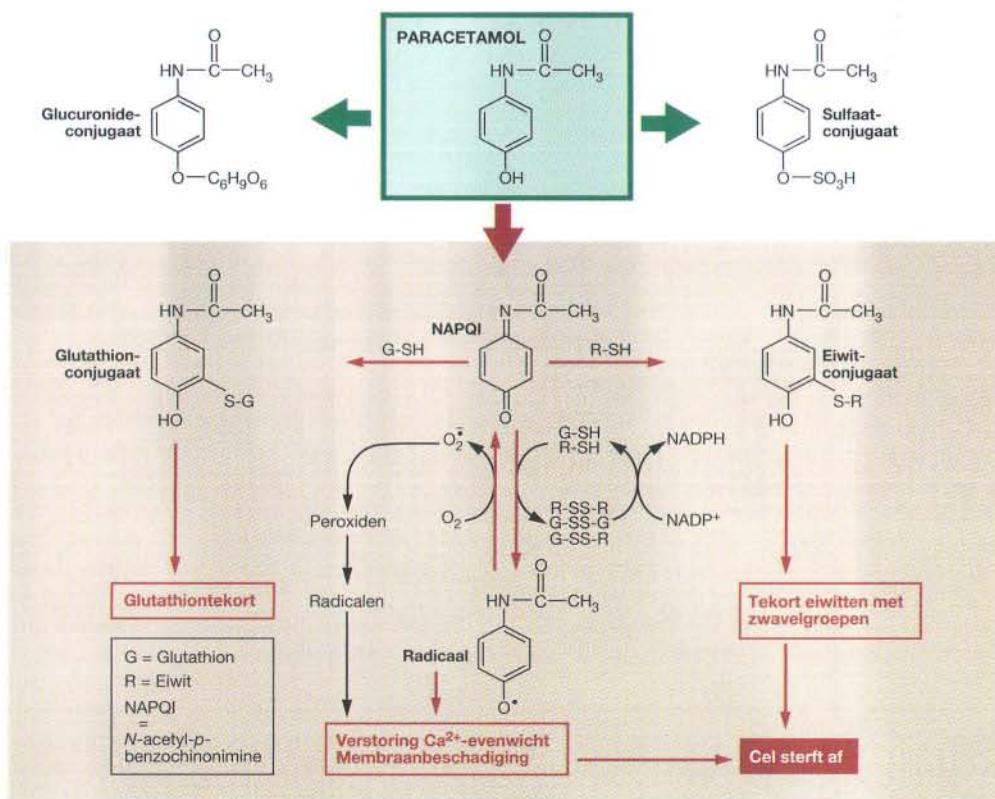
Momenteel bestaan er aanwijzingen voor tenminste drie mechanismen die leverschade als gevolg van paracetamol veroorzaken. Ze

zijn een gevolg van het feit dat NAPQI zowel een elektrofiel als een oxydans is. Vanwege de sterke elektrofliciteit van NAPQI liggen aller eerst onomkeerbare covalente reacties met nucleofiele SH(thiol)-groepen in het lichaamseigen glutathion en in eiwitten voor de hand. Waarschijnlijk is oxydatie van thiolen in eiwitten door NAPQI een tweede, min of meer onafhankelijk proces, dat verantwoordelijk is voor giftigheid van paracetamol in de lever. Bij dit proces worden twee eiwitten aan elkaar gekoppeld. Tot slot zijn er aanwijzingen voor een mechanisme waarbij een semichinonradicaal van paracetamol een rol speelt. Radicalen zijn uiterst reactief omdat ze een vrij elektron bezitten. Het semichinonradicaal kan zijn elektron overdragen aan zuurstof en een superoxide-anionradicaal (O_2^-) doen ontstaan. Hiervan is bekend dat het, eventueel na omzetting tot H_2O_2 of $\cdot OH$ -radicalen, onder andere schade aan membranen veroorzaakt.

Inmiddels zijn er op grond van de nieuwe



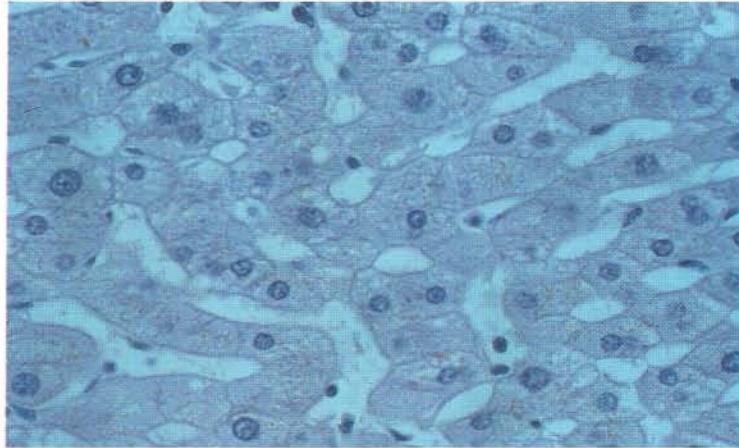
12



12. Door nieuwe inzichten in de werking van geneesmiddelen en vergiften, kan men gericht zoeken naar niet-giftige medicijnen, zoals een onschuldbare paracetamol-derivaat.

13 en 14. De lever zorgt onder meer voor de omzetting van vergiften in minder schadelijke verbindingen. Bij een overdosis paracetamol schiet de lever tekort en ontstaat

het kwalijke tussenproduct NAPQI. Na uitputting van de beschermende verbinding glutathion wordt dit omgezet in verbindingen die celdood veroorzaken



13

inzichten in het mechanisme verscheidene methoden ontwikkeld om paracetamolvergiftiging te voorkomen of te genezen. Nog steeds probeert men het molecuul zo te veranderen dat mogelijke schadelijke eigenschappen blijven, terwijl de gewenste farmacologische werking behouden blijft. Dat kan bijvoorbeeld door op bepaalde plaatsen alkylgroepen op de benzeenring van paracetamol aan te brengen. Dit voorkomt giftige effecten in de lever.

Voortdurend staat het menselijk lichaam blootgesteld aan tal van potentieel giftige chemicaliën. Het lichaam is bepaald niet weerloos. Door afbraak en uitscheiding in onder

andere gal, urine en uitademingslucht kan het zich van chemicaliën ontdoen. Verrassend genoeg maakt het lichaam door biotransformatie onschadelijke chemicaliën soms juist giftig. De risico's van blootstelling aan chemicaliën zijn thans goed vast te stellen. Bovendien wordt steeds beter bekend hoe giftigheid van stoffen kan worden tegengegaan, bijvoorbeeld door ze gericht te veranderen of ze alleen samen met selectief beschermende stoffen (chemoprotectoren) te gebruiken. De nieuwe moleculair-toxicologische inzichten bieden perspectief op veiliger geneesmiddelen en chemicaliën.

Literatuur

Henderson PTh, Bladeren PJ van en Vermeulen NPE. Biotransformatie en toxicokinetiek. Lotgevallen van toxicische stoffen in het lichaam. Toxicologische Reeks no. 8. Wageningen: Pudoc, 1992.

Straat R van de Paracetamol. Uit: KNCV Chemische Feitelijkheden, no. 062. Alphen aan den Rijn: Samson H.D. Tjeenk Willink, 1988.

Welie RTH van. 1,3-Dichloorpropeen. Uit: KNCV Chemische Feitelijkheden, no. 075. Alphen aan den Rijn: Samson H.D. Tjeenk Willink, 1991.

Bronvermelding illustraties

TNO-Gezondheidsonderzoek, Rijswijk: pag. 728-729.

Hoechst AG, Frankfurt, D: 1.

EcoLoss Consult, Rotterdam: 2.

Bayer Research, Leverkusen, D: 4, 8, 9.

ImproVision, University of Warwick Science Park, Coventry, GB: 5.

Hollandsche Hoogte/Harrie Timmerman, Amsterdam: 6.

Dick Klees, Duiven: 7.

RIVM-LLO, Bilthoven: 10.

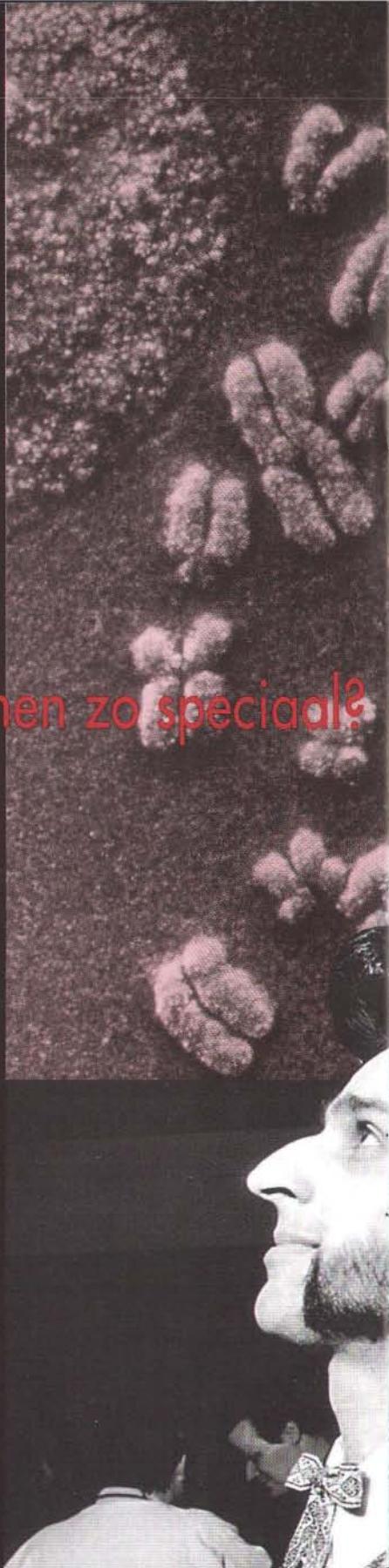
Solvay-Duphar BV, Weesp: 12.

Dr J.G. van der Tweel, Hilversum: 13.

Wat maakt mannen zo speciaal? Wat hebben zij dat vrouwen missen? Eeuwenoude vragen, die een bonte stoet van filosofen, geestelijke leiders, dichters, psychieters, sollicitatiecommissies, feministes en kroeglopers hebben geïntrigeerd. Taloos zijn de boeken en betogen over de sekseverschillen en hun oorsprong. Tot op de dag van vandaag echter zijn deze vragen in kerk noch kroeg definitief en bevredigend beantwoord. De discussie kan bovendien nogal eens vertroebleid raken, zo niet door hoge

Wat maakt mannen zo speciaal?

doses alcohol, dan wel door onderliggende sociale, politieke en religieuze motieven. Gaat de commotie over priesterwijding van vrouwen nog wel over de biologische verschillen tussen man en vrouw? Laat een radicale feministe als Elisabeth Badinter zich niet te gemakkelijk meeslepen in wishful thinking, wanneer zij poneert dat mannen hun leven als vrouw beginnen? Hoe het ook zij, een kleuter kan al zien dat mannen en vrouwen op zijn minst verschillend zijn gebouwd. Dat onderscheid ontstaat al in de embryonale fase. Dit artikel zal zich bezighouden met de sleutel die de poort opent tot een van beide ontwikkelingswegen: de weg die leidt tot man-zijn.



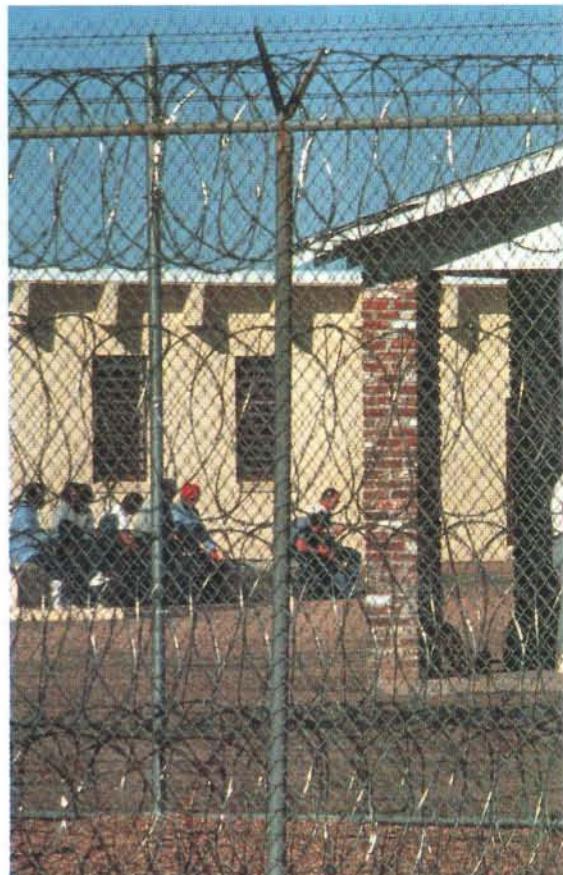
HET Y CHROMOSOOM

© Boehringer Ingelheim BV, Alkmaar. fotografie: Lennart Nilsson.

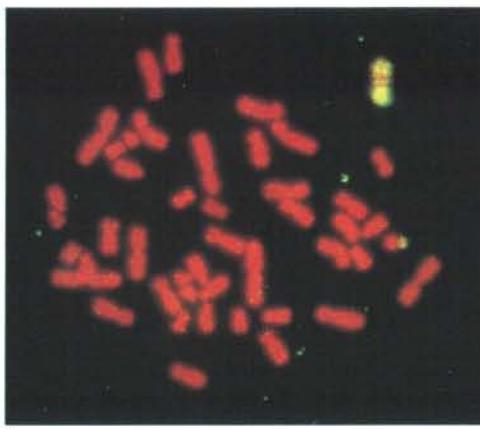
J.O. van Hemel
Stichting Klinische
Genetica Regio Rotterdam

Bij grofweg de helft van de bevruchte eicellen geven de chromosomen aan, dat het *genetische* (of *chromosomal*) geslacht mannelijk is. De eerste aanzet tot de mannelijke verschijningsvorm vindt echter pas ongeveer vijftig dagen na de bevruchting plaats. Dan bereikt het embryo het stadium waarin uit de zogenaamde genitaallijst hetzij een eierstok, hetzij een zaadbal gaat groeien. Met de aanleg van de geslachtsklieren of *gonaden*, is het *gonadale* geslacht een feit. Normaal gesproken ontwikkelen beide geslachten zich daarna in hun eigen richting (zie afb. 3). Dat proces mondt tenslotte uit in een foetus met in- en uitwendige geslachtsorganen, waarvan het lichamelijke of *somatische* geslacht in één oogopslag blijkt.

Uit onderzoek bij ratten is gebleken, dat voor de mannelijke ontwikkeling – de vorming van complete zaadballen met bijballen, zaadleiders, balzak en penis – een hormonaal actieve zaadbal voorwaarde is. Zonder de hormonen testosteron en AMH uit de mannelijke geslachtsklier ontstaan uit de neutrale organen de vrouwelijke versies: eileiders, baarmoeder, vagina en clitoris. Uiterraard sturen vrouwelijke hormonen deze ontwikkeling. Het basisprogramma voor de groei van geslachtsorganen is kennelijk vrouwelijk en de mannelijke hormonen uit de embryonale zaadballen hebben tot taak 'de knop om te zetten'. Tragische voorbeelden van stoornissen in de geslachtsont-



2



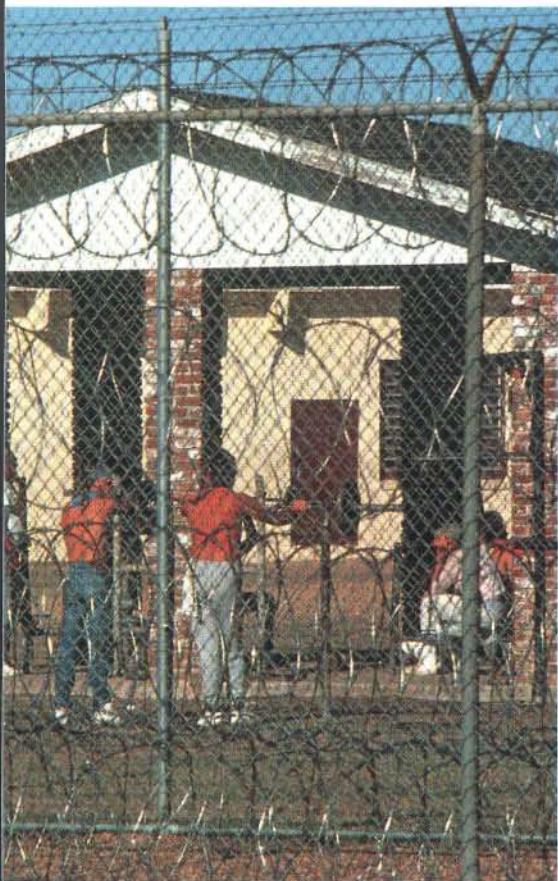
1

1. De chromosomen van een man. Het X-chromosoom en een klein stukje van de korte arm van het

Y-chromosoom zijn zichtbaar gemaakt met kleurstoffen die specifieke stukken DNA herkennen.

wikkeling als gevolg van onvoldoende hormoonproductie zijn ook bij de mens bekend. Niet alleen zullen deze patiënten kinderloos blijven, maar zonder ingrijpende operaties kunnen ze zichzelf vaak noch man, noch vrouw noemen.

Voor de ontwikkeling in mannelijke richting zijn dus twee momenten cruciaal: het ontstaan van embryonale zaadballen (*testes*) en de vorming van mannelijke hormonen door deze jonge organen. De hormoonproductie wordt gestuurd door genen die niet op de geslachtschromosomen liggen en dus bij mannen en bij vrouwen voorkomen. De vraag naar het verband tussen het chromosomale en het somatische geslacht werd daarop vertaald in een speurtocht naar een *testis-determinerende factor* (TDF) en het gen dat hiervoor verantwoordelijk is.



Y-chromosoom en sekse

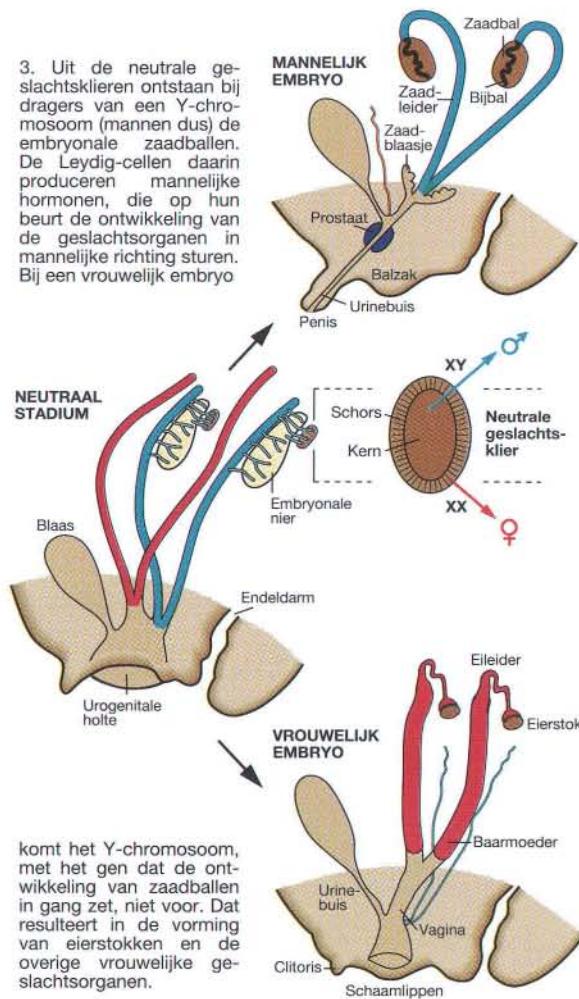
In 1956 stelden de Zweedse onderzoekers Hsu en Levan vast, dat er bij de mens in elke lichaamscel 46 chromosomen zitten. Van die chromosomen zijn er 44 paarsgewijs gelijk, zowel bij mannen als bij vrouwen. Voor de overige twee geldt dat niet; daar verschillen mannen en vrouwen in hun chromosomenpatroon. Een vrouw (XX) heeft twee zogenoemde X-chromosomen, een man (XY) slechts één, en als tegenhanger een korter chromosoom: het Y-chromosoom.

Sommige mannen en vrouwen blijken te veel of te weinig geslachtschromosomen te dragen. Het komt ook voor dat hun geslachtschromosomen afwijken in bouw. Dergelijke verschijnselen doen zich voor bij ongeveer een op de vierhonderd mannen en een op de

2. Mannen met een Y-chromosoom teveel (XYY) zijn doorgaans vruchtbaar en normaal van bouw, zij het meestal nogal lang. Ook hun intelligentie is normaal. Zij hebben echter wel een verhoogd risi-

co op gedragsstoornissen. Dat verklaart waarom in gevangenissen ongeveer 2% van de mannen een Y teveel heeft, tegen 0,1% van de mannelijke wereldbevolking.

3. Uit de neutrale geslachtsklieren ontstaan bij dragers van een Y-chromosoom (mannen dus) de embryonale zaadballen. De Leydig-cellen daarin produceren mannelijke hormonen, die op hun beurt de ontwikkeling van de geslachtsorganen in mannelijke richting sturen. Bij een vrouwelijk embryo



komt het Y-chromosoom, met het gen dat de ontwikkeling van zaadballen in gang zet, niet voor. Dat resulteert in de vorming van eierstokken en de overige vrouwelijke geslachtsorganen.

zeshonderdvijftig vrouwen. Afwijkingen van het normale geslachtschromosomale patroon worden meestal ontdekt bij mensen met afwijkingen van de geslachtsorganen, of die achterblijven in geestelijke ontwikkeling.

Opvallend is, dat de aanwezigheid van een of meer Y-chromosomen altijd leidt tot een mannelijke verschijningsvorm, ongeacht hoeveel X-chromosomen daartegenover staan.

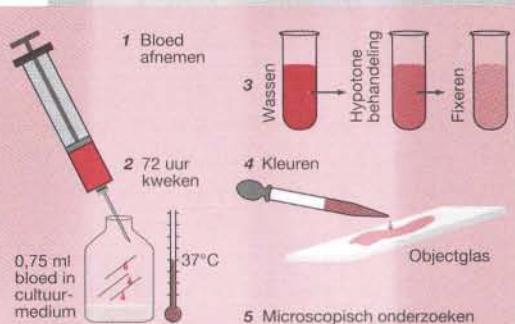
Chromosoomonderzoek bij de mens

Alleen op het moment van de kerndeling van een cel, de mitose, kunnen chromosomen microscopisch worden onderzocht. Dan heeft het kleurbare materiaal van de kern, het chromatin, zich namelijk samengepakt tot – bij de mens – 46 afzonderlijke chromosomen. Vooral één moment tijdens de mitose is voor dit onderzoek van belang, namelijk het tijdstip vlak vooraf dat de beide helften van het chromosoom (de chromatiden) van elkaar worden losgetrokken en nog samenhangen op de plaats van het centromeer.

Voor het maken van zo'n microscopisch beeld worden lymfocyten gedurende drie à vier

dagen gekweekt, waarna met behulp van de stof colchicine de mitose als het ware wordt bevrören. Vervolgens brengt men de cellen in een hypotone vloeistof, waardoor de chromosomen ruimtelijk van elkaar losraken. Tenslotte worden de betreffende cellen gefixeerd en op een objectglas gedruppeld. Met speciale kleuringstechnieken komt het bandenpatroon op de chromosomen tevoorschijn.

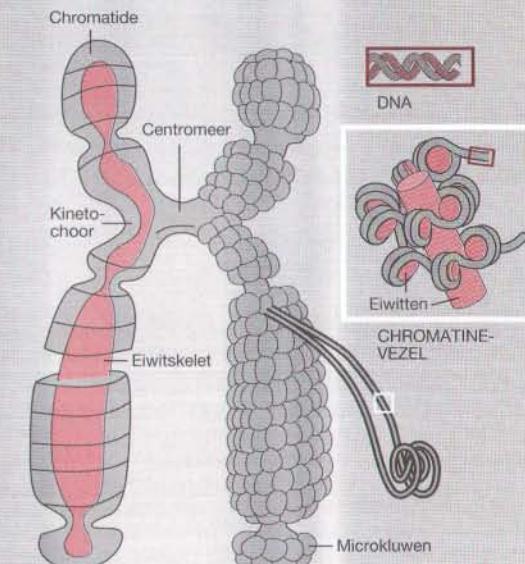
Een foto van zo'n microscoopbeeld wordt verknüpft en de afzonderlijke chromosomen worden in paren bij elkaar gezocht. De determinatie geschiedt aan de hand van de lengte, de plaats van het centromeer, de sterk en minder sterk gekleurde regio's die



I-1

I-1. Chromosomen zijn alleen zichtbaar in delende cellen. Lymfocyten, een soort witte bloedcellen, zijn een- voudig te verkrijgen (bloedprikken) en delen zich ook buiten het lichaam. Het zijn de 'proefkonijnen' voor onderzoek aan menselijke chromosomen.

I-2. Een metafasechromosoom bestaat uit twee chromatiden die ter hoogte van de kinetochore verbonden zijn. Beide chromatiden bevatten een kopie van het reeds verdubbelde DNA, dat zich in een complexe kluwen om diverse steunewitzen heeft gewikkeld.



Het ligt dus voor de hand het gen dat codeert voor de testis-determinerende factor (het TDF-gen) op het Y-chromosoom te zoeken.

De bouw van het Y-chromosoom

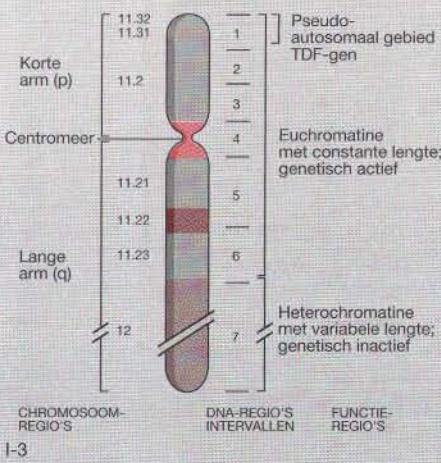
Het Y-chromosoom is een van de kleinere chromosomen. Het omvat slechts 1 à 2% van het totale pakket aan erfelijk materiaal op de 46 chromosomen. Net als de andere chromo-

somen bezit het een *centromeer*, de plek die de helften van het chromosoom tijdens de celdeeling tot het laatst bij elkaar houdt. De plaats waar het centromeer zich bevindt, geeft het chromosoom zijn karakteristieke vorm op analysefoto's. Bij het X-chromosoom zit het vrijwel in het midden, bij het Y-chromosoom duidelijk niet (zie afb. I-3). Het centromeer verdeelt het Y-chromosoom aldus in een korte en een lange 'arm'.

INTERMEZZO I

I-3. Het centromeer verdeelt het Y-chromosoom in twee korte en twee lange armen. Aangezien beide chromatiden identiek zijn is er maar één weergegeven. Op grond van kleurin-

gen kunnen met een lichtmicroscoop de chromosoomregio's worden onderscheiden. De DNA-regio's of intervallen zijn een resultaat van moleculair-biologisch onderzoek.



I-3

ondermeer het bandenpatroon veroorzaken en de eventuele satellieten. De aldus gesorteerde paren van homologe chromosomen worden aangeduid met een nummer. De chromosoomparen 1 tot en met 22 vertegenwoordigen de zogenaamde autosomen; X en Y zijn de geslachtschromosomen. Ook de banden op de chromosomen dragen nummers volgens een internationale afspraak.

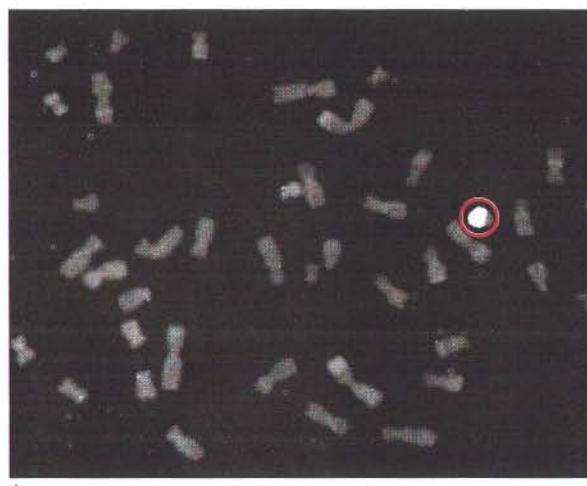
Afhankelijk van het moment waarop de zich samenpakkende chromosomen worden gefixeerd, kunnen op de 46 chromosomen vier- tot twaalfhonderd banden worden onderscheiden.

Chromosoommateriaal (DNA en omgevende eiwitten) laat zich met kleurstoffen gemakkelijk kleuren. Sommige kleurstoffen hechten zich aan het genetisch actieve deel van een chromosoom (het *euchromatine*), andere aan het genetisch inactieve deel (het *heterochromatine*). Zo kunnen we eu- en heterochromatine van elkaar onderscheiden. Kenmerkend voor het Y-chromosoom is nu, dat het voor bijna de helft bestaat uit dit heterochromatine,

dat zich met de fluorescerende stof atebrine laat kleuren.

Met een lichtmicroscoop kan het bandenpatroon van het Y-chromosoom worden bekeken. Op deze wijze zijn weliswaar afwijkingen van de normale bouw en lengte te onderscheiden, maar de afzonderlijke genen worden zo niet zichtbaar. Voor het opstellen van een genenkaart van het chromosoom zijn andere technieken nodig (Intermezzo II). De 'maten' van een gen zijn van een andere grootteorde, die wordt uitgedrukt in kilobasen (kb). De lengte van het Y-chromosoom wordt geschat op 60 000 kb. Elk gen is opgebouwd uit eenheden van drie opeenvolgende basenparen.

Op basis van moleculaire kenmerken, dus de basenpaarvolgorde van het DNA, kan het Y-chromosoom worden onderverdeeld in zeven *intervallen* plus een stukje dat overeenkomt met een stuk van het X-chromosoom (afb. I-3). Dat overeenkomstige stukje is het *pseudo-autosomale gebied* en bevindt zich aan het uiteinde van de korte arm van het Y-chromosoom. De intervallen 1, 2 en 3 vormen de rest van de korte arm. Interval 4 is het stuk chromosoom aan weerszijden van het centromeer. De overige drie intervallen vormen de lange arm. Interval 7 is weliswaar veruit het grootste, maar komt overeen met het genetisch inactieve heterochromatine.



4. Het genetisch inactieve deel van het Y-chromosoom, het heterochromatine, laat zich met de sterk fluorescerende stof atebrine kleuren.

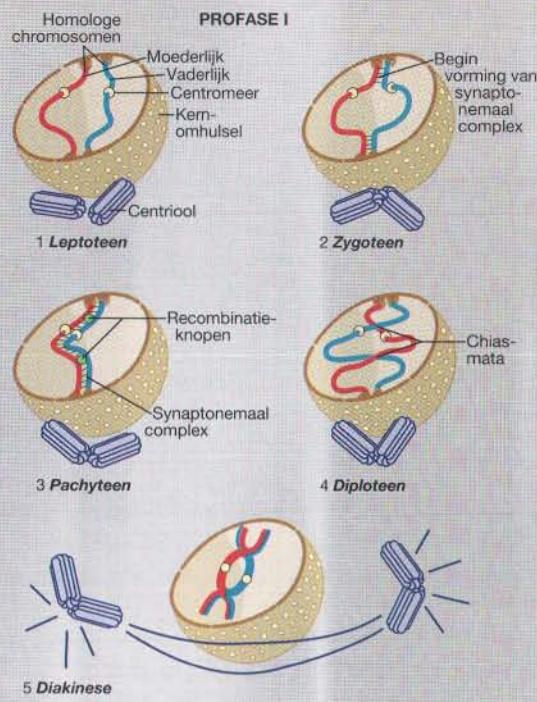
De genenkaart van een chromosoom

Laten we de processen in een levende cel eens vergelijken met die in een geprogrammeerd huishoudelijk apparaat, zeg een wasautomaat. De genen op de chromosomen vertegenwoordigen dan evenzovele programma-onderdelen, die al of niet en bovendien vaak in willekeurige volgorde in werking kunnen worden gesteld. Het zou handig zijn als een ingeschakeld gen zou oplichten, zoals de lampjes op het schakelpaneel van de wasautomaat. Dan zouden we het effect van een gen op dat moment kunnen koppelen aan zijn plaats op een chromosoom.

Zo werkt het helaas niet. Om de genen op een chromosoom bij de mens in kaart te brengen, staan de wetenschap andere methoden ter beschikking, waaronder deletie-kartering, recombinatie van gekoppelde genetische kenmerken en het creëren van transgene proefdieren.

Deletie-kartering richt zich op afwijkingen bij patiënten die in verband kunnen worden gebracht met het verlies van stukjes genetisch materiaal. Aan de hand van de kenmerkende bandenpatronen kan vaak worden ontdekt aan welk chromosoom een stuk ontbreekt. Zo'n kartering kan ook op DNA-niveau plaatsvinden.

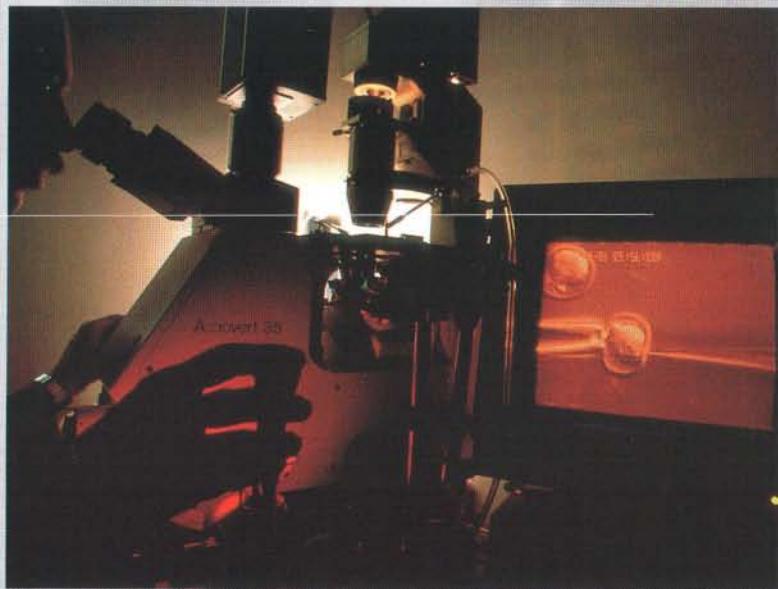
Genen die op hetzelfde chromosoom liggen, erven vaker als 'blok' dan onafhankelijk van elkaar over. We noemen deze genen *gekoppeld*.



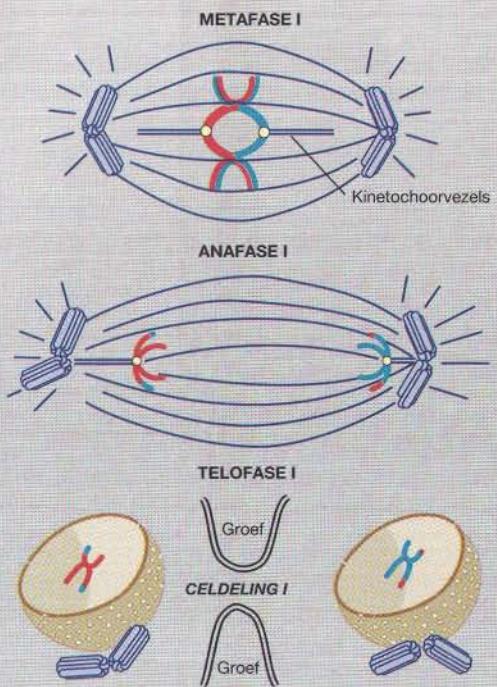
II-1

II-1. De eerste deling van de meiose, het proces waarbij geslachtscellen ontstaan. Er is maar één chromosomenpaar getekend. In de eerste vier stadia zijn de chromatiden niet zichtbaar, hoewel elk chromosoom twee DNA-kopieën bevat. Het synaptonemal complex verbindt de homologe delen van de chromosomen. In het diplotene vindt recombinatie plaats. Later worden de chromosomen uiteengetrokken; zij komen elk in een dochtercel terecht. Na deze deling volgt er nog een, waarbij de chromatiden van elk chromosoom zich verdelen over de dochtercellen. Eén meiose levert aldus vier geslachtscellen.

II-2. Een onderzoeker injecteert vreemd DNA in een bevruchte eicel. Daar kan dan een transgenen dier uit groeien.



INTERMEZZO II

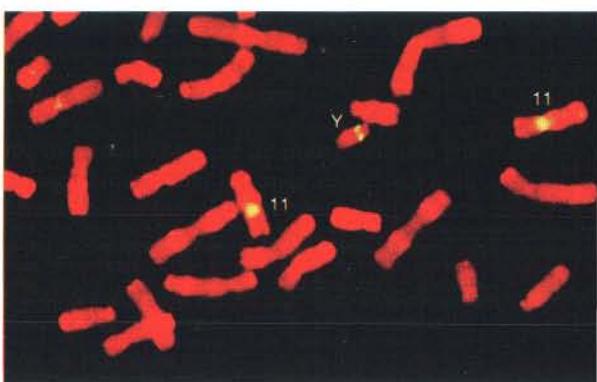


Ontkoppeling kan ontstaan wanneer gepaarde chromosomen bij de vorming van geslachtscellen stukjes met elkaar uitwisselen (zie afb II-1). Op deze wijze ontstaan nieuwe combinaties van eigenschappen: *recombinatie*. Genen die vaak worden ontkoppeld – dat blijkt uit stamboomonderzoek – liggen verder uit elkaar op het chromosoom dan genen die vrijwel zonder uitzondering samen voorkomen.

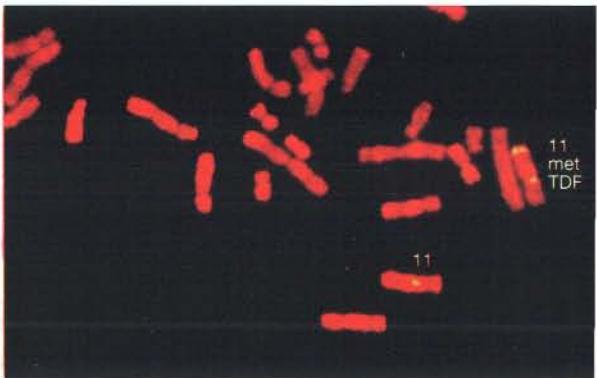
Het creëren van transgene dieren is zinvol om het effect te bekijken van een vooraf geselecteerd stukje genetisch materiaal – met daarop vermoedelijk (een stuk van) het bewuste gen – wanneer dat is ingebracht bij een proefdier dat het gen zelf niet bezit. Hiertoe worden deze DNA-fragmenten ingespoten bij pas bevruchte eicellen. Een gedeelte van deze eicellen zal het fragment via uitwisseling van een homoloog chromosoomgedeelte in zijn eigen genoom inbouwen, zodat het tot uiting kan komen in het dier dat uit deze eicel groeit. Aldus kan men DNA-fragmenten testen op aanwezigheid en functie van genetische kenmerken.

TDF en het Y-chromosoom

Bij de speurtocht naar de plaats van een gen op het chromosoom kan men de gebieden die genetisch inactief zijn overslaan. Het heterochromatine aan het uiteinde van de lange arm van het Y-chromosoom is zo'n gebied. Daarop komen bepaalde basenpaarvolgorden een groot aantal malen achtereenvoor; een aanwijzing voor genetische inactiviteit. Dit heterochromatine varieert van man tot man in lengte en kan zelfs zonder gevolgen ontbreken. In niet-delende celkernen is dit deel van het Y-chromosoom sterk verdicht en waarneembaar als een duidelijk oplichtende vlek, de zogenaamde *Y-body*.



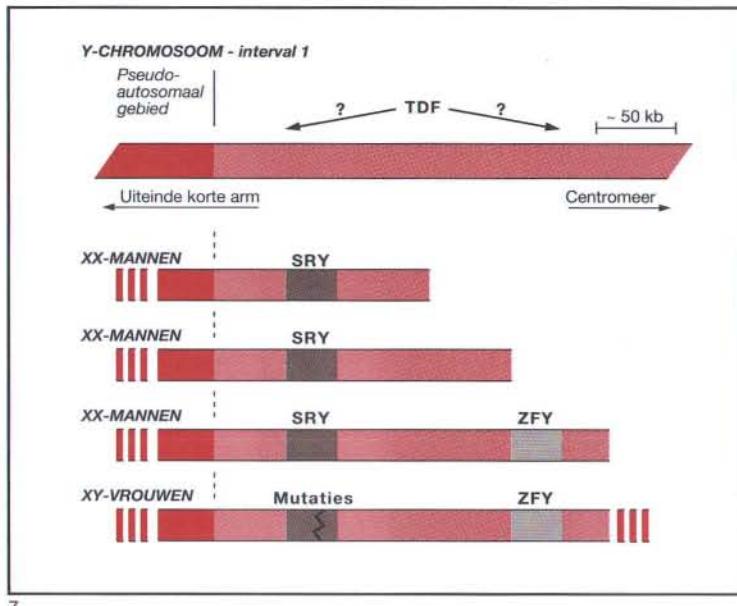
5



6

5 en 6. De centromeren van chromosoom 11 en een stukje van het Y-chromosoom dat de TDF bevat zijn bij een normale man (5) geel gekleurd. Met de man wiens chromosomen we zien op 6 is

wat vreemds aan de hand: hij heeft geen Y-chromosoom. Doordat een stuk ervan met de TDF op chromosoom 11 is terechtgekomen, heeft hij zich toch tot man kunnen ontwikkelen.



7

Ook de rest van het Y-chromosoom is trouwens nogal arm aan actief erfelijk materiaal. Bij een evenredige verdeling van genen over het genoom zou men verwachten er minstens vijftig van de vijfduizend inmiddels bekende menselijke genen te kunnen vinden. Tot nu toe zijn er echter maar enkele aangetroffen.

De uitwisseling van materiaal tussen de twee chromosomen van elk paar, *genetische recombinatie* ofwel *crossing over* (zie Intermezzo II), komt in het grootste deel van het Y-chromosoom niet voor. Dat komt simpelweg doordat er op zijn partner, het X-chromosoom, weinig overeenkomstige fragmenten voorkomen. Genetici hebben bij het opstellen van een genetische kaart van het Y-chromosoom dus weinig houvast aan dit verschijnsel, dat juist zoveel zicht op de genen volgorde van de overige chromosomen gaf. Alleen in het pseudo-autosomale gebied op het uiteinde van de korte arm, treedt uitwisseling met de korte arm van het X-chromosoom op.

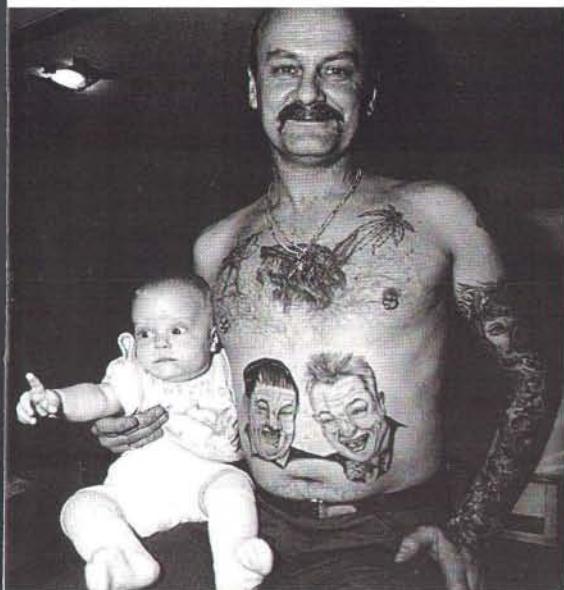
In enkele zeldzame gevallen komt er een奇ieve uitwisseling voor tussen het pseudo-autosomale gebied van het Y-chromosoom en een niet-passend deel van het X-chromosoom. Dan kunnen typische Y-fragmenten op het X-chromosoom terechtkomen en omgekeerd. Op deze manier zou ook het gezochte TDF-gen

7. Ergens vlakbij het pseudo-autosomale gebied van het Y-chromosoom, in interval 1, bevindt zich het TDF-gen. Zeldzame recombinaties van dit stukje Y met het X-chromosoom leveren aanwijzingen dat SRY overeenkomt met TDF. XX-individuen met SRY zijn immers mannelijk, terwijl XY-vrouwen vrijwel zonder uitzondering een mutatie in SRY hebben, waardoor dat gen zijn functie verliest.

8. Maken kleren de man? De aankleding doet in elk geval veel, maar de hoofdrol lijkt weggelegd voor het gen op het Y-chromosoom dat codeert voor de testis-determinerende factor.

zijn plaats op het Y-chromosoom kunnen verruilen voor een plek op een X-chromosoom. Dat heeft grote gevolgen voor de geslachtelijke ontwikkeling van het embryo dat uit een bevruchte eicel met zo'n gerecombineerd chromosoom voortkomt. Het embryo dat het betreffende Y-chromosoom draagt, mist immers de instructie die de mannelijke ontwikkeling in gang zet, terwijl die instructie zich nu wel op een X-chromosoom bevindt. Het verplaatste TDF-gen zou aldus aanleiding geven tot de vorming van XY-vrouwen en XX-mannen. Inderdaad bestaan er XY-vrouwen en XX-mannen, bij wie de geslachtschromosomen kennelijk de informatie bevatten om een omkering van het geslacht te bewerkstelligen. In 1986 werd aangetoond dat al deze XX-mannen inderdaad een segment bezitten dat eigenlijk thuis moet zijn in interval 1 van het Y-chromosoom.

Er zijn ook XY-individuen bekend, bij wie een deel van het Y-chromosoom verloren is gegaan. Hun geslachtontwikkeling bleek af te hangen van de vraag welk deel zij misten. Alleen degenen bij wie de korte arm van het Y-chromosoom ontbrak, hadden zich tot vrouw ontwikkeld. Al deze gegevens wijzen erop dat de testis-determinerende factor zich op de korte arm van het Y-chromosoom bevindt.



8

Interval 1 onder de loep

De wetenschappelijke aandacht werd nu gericht op interval 1, een deel van de korte arm. Twee genen zijn belangrijk geweest bij de speurtocht naar de testis-determinerende factor. In 1987 was het gen ZFY – het *zinkfinger*-gen, dat codeert voor een vingervormig eiwit waarvan we de functie niet kennen – een seriële gegadigde voor de rol van TDF-gen. Twee jaar en veel, vaak tegenstrijdige onderzoeksresultaten later, werd duidelijk dat ZFY onmogelijk het TDF-gen kon zijn. Inmiddels was er een ander gen gevonden, ook in interval 1, dat SRY (*sexdetermining region*) werd gedoopt. Dit werd de nieuwe kandidaat.

Onderzoek aan XX-mannen toonde aan, dat bij tachtig tot negentig procent van hen het SRY-gen aanwezig is. Weliswaar is ook bij XY-vrouwen dit gen aanwezig, maar bij nage-noeg al die vrouwen heeft een kleine mutatie in het gen zelf plaatsgevonden. Het betreft dan vaak het verdwijnen van enkele DNA-bouwstenen van het gen, waardoor de TDF niet of niet goed kan worden gevormd en het embryo zich dus tot vrouw ontwikkelt.

Als het SRY-gen inderdaad de gezochte TDF codeert, zo redeneerde men vervolgens, dan dient het actief te zijn in de embryonale ge-

slachtsklier op het moment dat die zich ontwikkelt tot een testis. Deze voorspelling kon worden getoetst bij muize-embryo's, op wiens Y-chromosoom een vergelijkbaar gen, Sry genoemd, was ontdekt. Wanneer een gen tot uiting komt, wordt er eerst een 'replica' van gemaakt in de vorm van RNA. Voor een gen waarvan we de basenpaarvolgorde kennen, kan het RNA met een kleurreactie worden aangelezen. Mannelijke muize-embryo's van 11,5 dag oud, het tijdstip van geslachtsdifferentiatie, hebben inderdaad Sry-RNA in de cellen van hun geslachtsklier, vrouwelijke niet.

Tenslotte leerde onderzoek bij muizen, dat men chromosomaal vrouwelijke embryo's (XX) kon 'ompolen' door er een stukje Y-chromosoom met daarop het Sry-gen, aan toe te voegen. Deze *transgene* muizen ontstaan door het chromosoomfragment in een bevruchte eicel te injecteren op het moment dat beide kernen nog niet met elkaar zijn versmolten. De hieruit geboren muizen zijn weliswaar steriel, maar verder echte mannetjes, met bijbehorend uiterlijk en paargedrag.

Hieruit blijkt dat het SRY van de mens en het overeenkomstige Sry van de muis de genen zijn die de eerste aanzet geven tot de ontwikkeling van een testis. Daarop volgt een keten van processen, die leidt tot een mannelijk individu.

Wat mannen maakt, blijkt dus een piepklein stukje DNA te zijn, ongeveer een miljoenste deel van het menselijk genoom. Tenminste, als je het een geneticius zou vragen.

De redactie bedankt mw drs A. ten Cate-Stopelenburg voor haar hulp bij de bewerking van dit artikel

Bronvermelding illustraties

©Boehringer Ingelheim, Alkmaar/L. Nilsson: pag. 742-743 Hollandse Hoogte, Amsterdam: pag. 742-743 (mannen), 8 Oncor, Inc., Gaithersburg, Maryland, VS: 1

ABC press, Amsterdam: 2

Benelux Press BV, Voorburg: II-2

De overige afbeeldingen zijn afkomstig van de auteur.

Literatuur

Jäger RJ, ea. Nature 1990; 348: 29 nov, 452-454

Koopman P, ea. Nature 1991; 351: 9 mei, 117-121

Foote S, ea. Science 1992; 258: 2 okt, 60-66

Badinter E. XY - De l'identité masculine. Odile Jacob, 1992, ISBN 2 7381 0 179 8.

Schellekens H, ea. De DNA-makers. Maastricht, Wetenschappelijke Bibliotheek, Natuur & Techniek, 1993.

Onder redactie van ir. S. Rozendaal.

DE MAN VAN 'TVRIJE VELD

Bij het honderdste geboortejaar van een uitzonderlijk Vlaams astronoom en didacticus: Marcel Minnaert

Er zijn al 47 Nederlandse Astronomenconferenties gehouden; alle in Nederland. Onder auspiciën van de Nederlandse Astronomen Club lichten astronomen en studenten sterrenkunde uit met name Nederland en België jaarlijks hun onderzoeksresultaten toe. Het gegeven echter, dat de Vlaams-Nederlandse astronoom Marcel Gilles Jozef Minnaert honderd jaar geleden het levenslicht aanschouwde, op 12 februari 1893, werd aanleiding om de 48ste conferentie afgelopen mei voor het eerst in Vlaanderen te doen plaatsvinden. De astronoom Walter van Rensbergen, voorzitter van de organisatiecommissie en hoogleraar aan de Vrije Universiteit Brussel, is zichtbaar verheugd dat zo'n tweehonderd, merendeels jonge, astronomen in de Westvlaamse kustplaats De Haan zijn neergestreken: "Wij hebben 100 jaar Minnaert aangegrepen om de conferentie naar Vlaanderen te halen. We wilden de deelnemers confronteren met een persoon, die leefde om de natuur te kunnen bestuderen en begrijpen." Op de eerste congresavond hield de historicus, germanist en journalist Daniël Vanacker een lezing over de Vlaamse periode van Minnaert; de eer-

ste 25 jaar van diens leven, dus tot in 1918. Dat was een deel van zijn leven, waarin in Nederland het zwijgen toe werd gedaan. Vanacker moest duidelijk maken hoe

onderwijsmensen, die toen Marcel negen was naar Gent verhuisde. Oom Gerard Dérisé speelde een belangrijke rol in de Vlaamse Beweging. Op de Gentse universiteit maakte Minnaert, onder invloed van zijn leermeester, de bioloog J. MacLeod, deel uit van de sociaal vooruitstrevenende vleugel van die beweging. In 1914 promoveerde hij in de kwantitatieve fotobiologie. Om de fysische aspecten van dit onderwerp te doorgronden en zich in de natuurkunde te bekwamen, ging hij in 1915 in Leiden studeren; toen een wereldcentrum met coryfeeën zoals Lorentz, Ehrenfest en Kamerlingh Onnes. Hij werd in dat studiejaar lid van het wis- en natuurkundig disput *Christiaan Huygens*, waar hij vrienden voor het leven zou maken. "Huygens maakte de wetenschap aantrekkelijk en toegankelijk. Huygens gaf ons een vorm van studentenleven, zo geheel verschillend van de toentertijd traditionele kroegtaferelen. Ik herinner mij in het bijzonder het bezoek aan een dekenfabriek aan de noordkant van Leiden; een wijk waar je eigenlijk nooit kwam, waar je het bestaan nauwelijks van wist; en ik weet nog de tegenstelling tussen de grauwe armoede van die straten en de liefelijke



Plekjes zonneschijn in het donkere straatje.

dat met de jonge Minnaert zat. Dit artikel gaat in op Vanackers uiteenzetting over die periode – en op een uitzonderlijk wetenschapsman.

Wetenschappelijke loopbaan

Marcel Minnaert werd geboren in Brugge als telg van een familie van vrijzinnig-liberale

sierlijkheid van Rapenburg en Breestraat", schreef Minnaert in 1970.

De laatste twee jaar van de Eerste Wereldoorlog was hij propagandist van en docent op de Vlaamse Hogeschool te Gent, die met instemming van de Duitse bezetters Nederlandstalig was gemaakt. In november 1918 moest Minnaert uitwijken naar Nederland, omdat de Belgische regering het activisme van tal van Vlaamse intellectuelen streng zou bestraffen.

De Utrechtse astronoom W.H. Julius stelde hem in 1919 aan als observator; voor Minnaert begon daarmee een onderzoeksprogramma waar hij tot 1950 baanbrekende bijdragen aan zou leveren.

Hij hield zich bezig met de precieze bepaling van het zonnespectrum en de daaruit afleidbare natuurkundige toestand van de zonne-atmosfeer. In 1925 promoveerde hij opnieuw; dit keer op het fysische onderwerp onregelmatige straalkromming. Na de dood van Julius kreeg hij de leiding van de afdeling zonne-onderzoek van het Fysisch Laboratorium. Met zijn leermeester A. Pannekoek leidde hij in 1927 een zonsverduisteringsexpeditie naar Lapland, die zowel opzien baarde door zijn metingen aan het zonnespectrum als door de creatieve voorstellen van Minnaert aangaande hun standaardisering. In 1937 werd hij benoemd tot buiten-

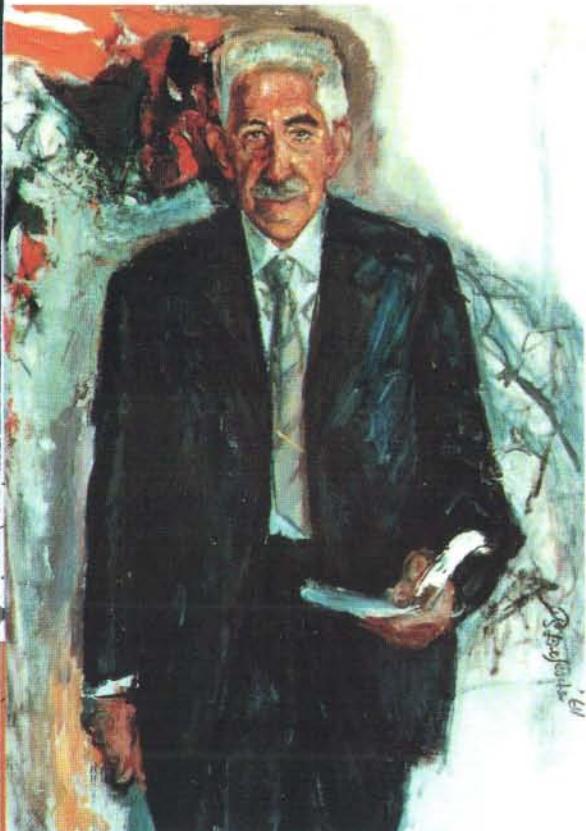
gewoon hoogleraar en directeur van de sterrenwacht in het Utrechtse stadsbolwerk Sonneborgh. In datzelfde jaar kon hij een hoogleraarspost aan het Yerkes-Observatory van Chicago weigeren en werd hij op voorstel van Pannekoek voorzitter van de commissie Zonnespectroscopie van de International Astronomic Union.

Baanbrekend werk van onder andere Minnaert, leidde in 1940 tot het totstandkomen van de Utrechtse *Photometric atlas of the solar spectrum*. Het was met name dit werk, dat Minnaert de hoogste onderscheidingen op astronomisch gebied opleverde, namelijk de gouden medaille van de Royal Astronomical Society te Londen (1947) en de gouden Catherine Bruce Medal van de Californische Astronomical Society of the Pacific (1951).

In de jaren tussen 1935 en 1940 werkte hij 's nachts aan één van zijn beroemdste publicaties: de drie delen van *De natuurkunde van 't vrije veld*. Het laatste deel, *Rust en beweging*, verscheen in augustus 1940. Minnaert wenste in het voorwoord dat het "juist in deze dagen velen weer dichter bij de Natuur moege brengen".

Minnaert was een fel tegenstander van het nationaal-socialisme. In november 1940 werden de joodse wetenschapsmensen aan de Utrechtse universiteit ontslagen. Hiertegen richtte Minnaert in de collegezaal een bezielende rede. Hij werd tussen 1942 en 1944 gegijzeld in Sint-Michielsgestel. Medekampgenoten herinnerden zich zijn markante persoonlijkheid. Een van hen, Ph. Ritter jr., getuigde: "Hij gaat even nauwkeurig met het leven en de menschelijke verhoudingen om als met de

Marcel
Minnaert
geportretteerd
door
Pieter
Defesche.



waarden, die hij uitweegt op zijn laboratorium. Ja, heel het leven is eigenlijk één laboratorium voor hem. Hij meet en weegt alles, wat zich voordeut op den spiegel van zijn bewustzijn met dezelfde precisie. En zoo wordt hij, de theoretische ontkenner van het moralisme, de zedelijkste mensch, dien ik ontmoette."

In 1946 werd Minnaert gewoon hoogleraar in Utrecht. In de jaren vijftig kon hij het onderzoek naar de radiostraling van de zon starten. Minnaert nam in 1963, op zeventigjarige leeftijd, afscheid van de universiteit. Hij schreef bij die gelegenheid het overzichtsartikel *40 jaar zonne-spectroscopie* en zijn vakgroep droeg het prestigieuze symposium *Het zonnespectrum* aan hem op.



Wat de Vlamingen niet van de Belgische staat gedaan kregen, lag onder de Duitse bezetting van '14-'18 binnen handbereik.

De jonge Minnaert

Terug naar de Vlaamse jaren. Vanacker besteedde in zijn lezing veel aandacht aan het milieu waarin Minnaert opgroeide. Minnaerts vader Jozef, leraar aan de Rijksnormaalschool in Gent, die stierf toen Marcel tien jaar was, huldigde Vanacker postuum als een "werkzame en goede man, die niet alleen een voorbeeld was van trouwe plichtsvervulling, maar de leerlingen in elk woord dat van zijn welbesprokken lippen vloeide, liefde tot de arbeid, drift tot meer weten, besef van hun sociale roeping predikte, dit alles als voorbereiding tot de kamp van de heropstanding van ons verdrukt volk".

Deze passage verheldert dat Marcel niet ver van de boom was gevallen en dat toewij-

ding aan het werk en liefde voor het arme Vlaanderen hem met de paplepel werden ingegeven. De jonge Minnaert toonde zich een briljant student, die in 1914 met de hoogste lof promoveerde. Hij was toen onder meer voorzitter geweest van het taalminnend gezelschap *De Heremans' Zonen* op het atheneum, hoofdredacteur van het vlaamsgezinde studentenblad *De Goedendag* en voorzitter van de Gentse afdeling van het Algemeen Nederlands Verbond.

In het eerste decennium van deze eeuw was een van de belangrijkste eisen van de Vlaamse Beweging dat de universiteit van Gent, midden in Vlaanderen, Nederlandstalig zou worden. De maatschappelijke bovenlaag sprak in die tijd uitsluitend Frans;

zowel koning Albert, de hogere clerus, de ambtenarij, de vakbewegingsleiding als de wetenschap waren Franstalig. Het Nederlands werd genegeerd. Het boek en de film over Pieter Daens geven er een goed beeld van. Het was de overtuiging van de Vlaamse Beweging dat slechts een Nederlandstalige universiteit een begin kon maken met het inhalen van de culturele en sociale achterstand. De flaminganten kregen mettertijd de indruk dat de Belgische staat hun eisen tot verheffing van het Vlaamse volk nooit zou inwilligen. Onder invloed van de bioloog J. MacLeod kwam in de zomer van 1914 een tiental jongeren bijeen om de kern van een nieuwe Vlaams-nationale partij te vormen. Minnaert behoorde tot de groep die medio 1914 het tijdschrift *De Bestuurlijke Scheiding* oprichtte. De redactie trad onomwonden op voor federalisme en dus voor een onafhankelijk Vlaande-



De Utrechtse sterrewacht was een halve eeuw het domein van Marcel Minnaert. (foto's: Universiteit Utrecht)

Marcel Minnaert omstreeks 1930.

ren. Toen de Eerste Wereldoorlog uitbrak en Duitsland België bezette, voelden Minnaert en zijn geestverwanten niets voor de vaderlandsverdediging. Welk vaderland? En wat zou er gebeuren als Frankrijk zou overwinnen en de Waalse onderdrukking nog zou toenemen?

De Vlaamse Beweging splitte daarop, niet ongelijk aan wat er in de internationale sociaal-democratie gebeurde, in een meerderheid van passivisten, die België verdedigden in de hoop als dank na de oorlog de Vlaamse aspiraties te kunnen verwezenlijken, en een minderheid van activisten die bereid waren van de oorlogssituatie gebruik te maken voor het verwezenlijken van hun politieke programma. De meerderheid van de redactie van *De Bestuurlijke Scheiding* pleitte zelfs voor annexatie van Vlaanderen bij Duitsland; alleen Minnaert verzette zich daar tegen. In die sfeer van onenigheid vertrok

Minnaert naar Nederland om zich te Leiden in de fysica te bekwamen.

Ondertussen vond een nieuwe ontwikkeling plaats. De Duitse bezetter presenteerde 'het visitekaartje van de Duitse *Flamenpolitik*', te weten de bereidheid behulpzaam te zijn bij het vervlaamsen van de Gentse universiteit. Wat de Vlamingen niet van de Belgische staat gedaan hadden gekregen, lag nu binnen handbereik. De meeste Gentse hoogleraren weigerden mee te werken, en de studenten waren bang voor eventuele strafmaatregelen. Dus moesten er nieuwe studenten en docenten worden geworven. Minnaert aanvaardde in 1916 een leerstoel voor natuurkunde op de Vlaamse Hogeschool. Hij kwam er al snel achter dat veel natuurkunde-studenten nog nooit een woord over de fysica hadden vernomen. Minnaert pleitte dan ook voor een dringende hervorming van het secundaire onderwijs; dat leek hem "een levenskwestie voor de wetenschappelijke heropleving van Vlaanderen". Hij stortte zich op zijn nieuwe taak en had minder tijd om zich aan de politiek te wijden. Zo nam hij geen deel aan de in 1917 opgerichte Raad van Vlaanderen, die de embryonale regering van een onafhankelijk Vlaanderen wilde zijn. Wel propageerde hij deze ontwikkelingen.

De Duitse nederlaag in november 1918 betekende het einde van dit activisme. De Belgische staat kwam na 1918 niet tegemoet aan de passivisten, die België hadden verdedigd met Vlaanderen op de lippen, en nam strenge maatregelen tegen de activisten. Medio 1920 werd een hele reeks van professoren en docenten van de Vlaamse Hogeschool van

Gent voor het Assisenhof geïndaagd. Minnaert werd bij versteek veroordeeld tot vijftien jaar dwangarbeid. De docenten aan de Hogeschool hadden overigens bij de Duitse regering een financiële waarborg bedongen in geval het avontuur slecht af zou lopen. Na de oorlog streken zij allen 'aanzienlijke bedragen' op, waarmee zij tot uitdrukking brachten in dienst van Duitsland geweest te zijn. Minnaert weigerde het geld. Vanacker noemde hem mede daarom de enige integere figuur van zijn Gentse verhaal. Met name de samenwerking met de Duitsers riep, mede in het licht van de gebeurtenissen van de Tweede Wereldoorlog, vragen op bij de astronomen. Hoe zou Minnaert op het eind van zijn leven hebben teruggekeken op deze episode, die velen in Nederland als een 'smet' op zijn loopbaan beschouwden? Een antwoord op die vraag is mo-



gelijk. Een van de vrienden van *Christiaan Huygens* was de wiskundehoogleraar Dirk Struik. Struik herinnerde zich dat de meeste leden van het disputu destijds "de bereidheid van Minnaert om onder de Duitsers in een bezet land te dienen niet konden goedkeuren". Een uitnodiging van Minnaert om in Gent wiskunde te doceren, had Struik dan ook 'wijselijk' afgewezen. Struik vroeg Minnaert in de jaren zestig of hij nog steeds achter zijn politieke stellingname van 1915-'18 stond, en kreeg als antwoord: "Ja. Gedurende de Eerste Wereldoorlog hadden we slechts de keuze tussen twee imperialistische combinaties, waartussen in principe weinig verschil bestond. De Vlamingen hadden het volste recht om de oorlog in hun eigen voordeel te gebruiken. Maar in de Tweede Wereldoorlog lag er de opgave voor de mensheid het fascisme te verslaan." In Nederland had men nauwelijks belangstelling voor de problematiek van Vlaanderen.

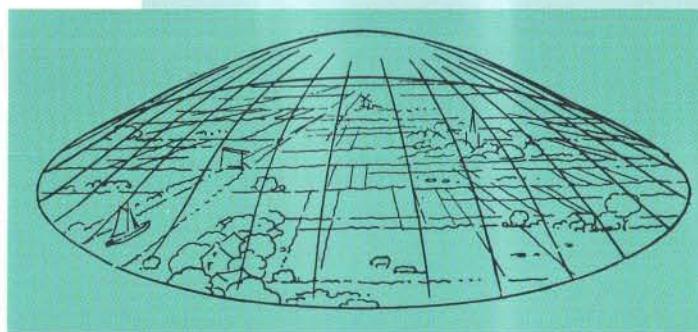
Persona non grata

Minnaert was een verdienstelijk landschapsschilder, tekenaar en pianospeler. Hij onderhield een unieke verzameling muziekinstrumenten, die hij naliet aan het Utrechts Universiteitsmuseum. Hij beheerde veel talen en stelde de compilatie *Dichters over sterren* samen uit veelal door hem vertaalde gedichten over de sterrenhemel. Hij onderhield en verzorgde tal van internationale contacten op het gebied van astronomie, vredeswerk en natuurkundedidactiek. Minnaert was bovendien dol op voettochten in de hele wereld. Zijn veelzijdigheid moet worden gezien in het licht van de dagelijkse

De natuurkunde van 't vrije veld

In 1937 verscheen het eerste deel van een drieluik, dat Minnaert bij een groot publiek bekend zou maken: *De natuurkunde van 't vrije veld*. Het opende met het gedicht *Leaves of grass* van Walt Whitman, die "te voet en blijmoedig den open heirweg neemt", de ruimte met lange teugen inademt en uitroeft: "Ik wist niet dat ik zo rijk aan goedheid was". In de open lucht lijkt de natuur eerst ruw en onbegrijpelijk, doch "zij niet moedeloos, geef niet op, daar zijn godsdingen verborgen". En Minnaert voegt toe: "Wie houdt van de natuur neemt haar verschijnselen waar zoals hij ademt en leeft; uit een aangeboren diepe drang. Zonneschijn, regen, warmte en koude zijn hem even welkome gelegenheden tot opmerken, hij vindt zijn gading in de stad en in het bos, in de zandvlakte en op de zee. Ieder ogenblik wordt hij getroffen door nieuwe en belangwekkende gebeurtenissen. Met veerkrachtige stap zwierft hij over de wijde landen, oog en oor klaar tot het opnemen van de indrukken die van alle kanten op hem aankomen, diep inademend de geur der lucht, voelend elk temperatuursverschil, met de hand soms strekend een struik langs de weg, om in nauwere aanraking te zijn met de dingen der Aarde. Zo voelt hij zich een mens in levensvolheid."

"Denk niet dat de oneindig verscheiden stemmingen der natuur voor de wetenschappelijke waarnemer iets van hun dichterlijkheid verliezen: door de gewoonte van het opmerken wordt ons schoonheidsgevoel verfijnd, en rijker gekleurd de stemmingsachtergrond waarop zich de afzonderlijke feiten aftekenen. De samenhang tussen de gebeurtenissen, het verband van oorzaak en gevolg tussen de onderdelen van het landschap, maken een harmonisch geheel van wat anders slechts een aaneenschakeling zou zijn van losse beelden." Dit is Minnaerts uit-



**Over het landschap schijnt zich de hemel als een soort kap
welven.**

Marcel Minnaert

Licht und Farbe in der Natur

Birkhäuser



gangspunt: de fysica van het vrije veld betekent niet een verlies, maar een verrijking van het verrukkelijke en concrete, omdat bewustwording en begrip een dimensie aan het waargenomene toevoegen. Wat de mens liefheeft, wil hij kennen en een naam geven. Het is dan ook geen wonder dat Minnaerts eerste studie-object de biologie was, vanwege de pracht van de bloemetjes. Het is of hij naar de natuur kijkt met het oog van de veldbioloog.

Na het voorwoord volgen een kleine duizend pagina's verschijnselen in wat sommigen de dode natuur noemen, maar wat bij Minnaert bijkans levende natuur wordt: 273 keer 'licht en kleur in het landschap', 225 keer 'geluid, warmte en electriciteit' en 162 maal 'rust en beweging' attenderen op de dagelekkse fysica. De schrijver beperkt zich niet tot fysisch commentaar, maar voegt stukjes geschiedenis, poëzie en wereldliteratuur toe. Foto's en eigen tekeningen maken het geheel nog aantrekkelijker. Dankzij de vele vertalingen en herdrukken kregen

verschillende generaties de stimulans de natuur met die ogen te bezien. Eind jaren zestig werd de serie door Minnaert samen met de fysica J.G. van Cittert-Eymers herzien; een enorm karwei dat zij voor de delen twee en drie na de dood van Minnaert "zoveel mogelijk in zijn geest" heeft afgerond.

Het was en is nog steeds een unieke compilatie: "Gedurende twintig jaar heb ik stelselmatig natuurwaarnemingen uitgevoerd; een paar duizend verhandelingen uit alle mogelijke tijdschriften zijn hier verwerkt, al zijn daarvan alleen die aangehaald welke een samenvattend overzicht geven, of die welke zeer bijzondere punten nader toelichten." Het was, kortom, mede vanwege het uitgangspunt 'ere wie ere toekomt' monnikenwerk geweest; werk waarin astronomen overigens uitblinken.

In elk van de beschreven verschijnselen is de didacticus actief, die opvoert tot liefde voor de natuur en voor de wetenschap. Eerst is er een stoompluim van een schoorsteen of trein, vervolgens blijkt de lengte van die pluim bij gelijke stoomdruk soms groter en soms kleiner te zijn, en dan worden de factoren behandeld waarvan de lengte van die pluim afhangt. In dat laatste stadium laat Minnaert de middelbare-schoolnatuurkunde soms al achter zich. Mensen die dat niet meer kunnen volgen, moeten dat laatste overslaan; er blijft genoeg over. De 760-voudige boodschap is dat wetenschap begint bij belangstelling en verbazing, waarop een nauwgezette beschrijving en probleemstelling volgt en een poging tot verklaring, waarbij formules en wiskunde een belangrijke rol spelen.

In een tv-interview in 1970 vroeg men Minnaert naar het wedervaren van dit driekwart, waarvan het eerste deel kort daarvoor in de nieuwe bewerking was verschenen. Hij meldde dat dit deel was vertaald in het Engels, Russisch, Pools, Armeens, Roemeens en Hindi. Minnaert hoopte op nieuwe vertalingen. In 1992 kwam voor het eerst een Duitse uitgave op de markt. De bewerkers hebben de onderwerpen waar Minnaert geen plaatjes of tekeningen bij had gezet, zelf gefotografeerd. Minnaert besefte in 1937 "hoe onvolledig deze verzameling nog is. Veel is mij onbekend gebleven van al wat bekend was, veel is ook voor de vakman nog een raadsel." Het is een groot compliment voor de schrijver van *De natuurkunde van 't vrije veld*, dat het na 55 jaar een bouwwerk is, waar nog steeds liefdevol onderhoudswerk aan wordt verricht.

wijding aan de arbeid. Aan vier uur slapen had hij voldoende. In samenhang daarmee praktiseerde Minnaert onthouding van alcohol en nicotine, strikt vegetarisme, abstinente van de auto en bewust tweedeeklasse reizen. De puritein Minnaert moet wel gegrepen worden door de uitgangspunten van het socialisme: de maatschappij dient niet te steunen op mededinging, maar op samenwerking en mensenliefde. Dit ideaal zag Minnaert nog het meest belichaamd in de communistische landen, zij het dat zijn communicatieve geest en een zekere skepsis hem behoedden voor een absolutering van dit ideaal. Na Hiroshima wierp hij zich op de strijd tegen de atoomwapenwedloop. Dat was zijn bewegreden voor het mede oprichten van het Verbond van Wetenschappelijke Onderzoekers, waarvan hij voorzitter was toen in 1948 de Koude Oor-

log uitbrak. De regering van de Verenigde Staten verbood hem in 1951 om de Bruce-medaille persoonlijk op te komen halen.

In 1952 verwelkomde Minnaert op Schiphol een delegatie Russische astronomen. Zijn ideaal was de samenwerking tussen wetenschapsmensen van Oost en West als goed voorbeeld om te volgen. In een bezielend artikel uit 1955, *De maatschappelijke gevallen der atoombewapening*, polemologie *avant la lettre*, hekelde hij de wederzijdse spiraal van haat die een psychologische voorwaarde was voor de wapenwedloop: "Uit de stroom van feiten wordt systematisch alles gezeefd wat kan bijdragen tot het geven van een gunstige indruk over het Oosten; een heel enkele krant die het andere standpunt inneemt doet hetzelfde tegenover Amerika. Hoe onverstandig, hoe onwijs, hoe gevaarlijk! Terwijl

1927, tijdens de
eclipse-expeditie
in Lapland.

1952, met
Russische
astronomen
op Amsterdam
CS.



vóór onze ogen een groots experiment wordt genomen met twee maatschappelijke stelsels, die elk beproeven hun potentialiteit volop te ontwikkelen, weten we niets anders te doen dan te vitten en haat te zaaien in de harten. Zouden we niet in de eerste plaats ons best moeten doen, om objectief ingelijkt te worden over wat aan de andere kant gebeurt en om te begrijpen wat men ermee bedoelt?" Minnaert nam met de Utrechtse afdeling van het Verbond in 1948 tevens het initiatief om een studie te maken naar de belemmeringen die er voor getalenteerde arbeiderskinderen lagen op hun weg naar de universiteit. Het Verbond formuleerde op basis van die studie de wenselijkheid van een studieloan, dat de financiële obstakels voor hun toelating tot de universiteit weg moest nemen. In een interview met Bibeb in *Vrij Nederland* stelde Minnaert: "Het huidige stelsel is nog niet bevredigend. De proef op de som is dat slechts 1 tot 2 procent van de arbeiderskinderen studeert, terwijl





derland. Minnaert was diep gegriefd en verweerde zich in een geïmproviseerd betoog tegen de bewering "dat vijf collega's, die straks achtereen volgens aan de beurt komen voor het rectoraat, niet wensen met mij als secretaris samen te werken", en vergeleek deze methoden met die van McCarthy in de Verenigde Staten. Een 'verontrust' protest in de erop volgende senaatsvergadering van Freudenthal, mede namens de collega's van de faculteit Wijs- en Natuurkunde Van der Blij, Endt, Van Hove, Nijboer en Smit, kon dit 'Rektorsverbod' niet ongedaan maken.

Liefde voor volksopvoeding

De kennismaking in *Christiaan Huygens* met een werkgroep op het terrein van de natuurkundedidactiek onder leiding van Tatjana Ehrenfest-Afanasjeva, groot bewonderaarster van de Haagse

de arbeiders 43 procent van de bevolking bedragen. Wie zegt: arbeiderskinderen zijn door hun aanleg minder geschikt voor de studie, geloof ik niet. In bepaalde kringen is men bang dat de universiteiten zullen worden overstroomd door jongeren van eenvoudige afkomst."

De Utrechtse universiteit waardeerde zijn inspanningen in de jaren vijftig allerminst. De vijandige houding jegens Minnaert bereikte een hoogtepunt in het veto van de Senaat tegen het rectoraat dat hem op basis van anciënniteit in het studiejaar 1958-'59 ten deel zou vallen. De manier waarop de rijksuniversiteit hem passeerde was verbijsterend en typeerde het politieke klimaat waartegen Minnaert ten strijde trok. In een senaatsvergadering verkondigde de bioloog V.J. Koningsberger, nota bene vriend en kampgenoot van de astro- noom in Sint-Michielsgestel, dat Minnaert voor diens eigen bestwil moest worden behoed tegen eventuele collaboratie als rector in het geval van een Russische bezetting van Ne-

anderen Minnaert, H.C. Burger en F. Zernike, die aanbevelingen deed voor de invoering van een leerlingenprakticum op de middelbare school. In Utrecht werd de wiskundewerkgroep opgericht van de Werkgemeenschap voor Vernieuwing van Opvoeding en Onderwijs, die in december 1950 zijn bijeenkomsten op Minnaerts Sonneborgh begon. De resultaten van de werkgroep mondden later uit in het beroemde Wiskobas-project. Het pionierswerk leidde tot een vooraanstaande, internationale positie van de Utrechtse faculteit op dit gebied; de *Minnaert-prijs* voor de natuurkundedidactiek getuigt daar nog van.

Minnaert, aan wie de toegang tot de VS was ontzegd, werd tussen 1961 en 1970 voorzitter van de commissie van de International Astronomic Union die de uitwisseling van vakgenoten stimuleerde. Eind jaren zestig nam hij nog de

Minnaert bepleitte in de zwaarste jaren van de Koude Oorlog begrip tussen Oost en West. Dat kostte hem het rectoraat.

onderwijzer en didacticus Jan Ligthart, stimuleerde Minnaert tot activiteit op dit gebied. Enerzijds kwam die betrokkenheid tot uitdrukking in zijn vele werk voor volksuniversiteiten en volkssterrewachten en in opvoedende publikaties voor een groot publiek, zoals het driedelige *De natuurkunde van 't vrije veld* of *De sterrekunde en de mensheid*. In Utrecht werd hij in 1930 privaat-docent in de didactiek en methodiek van de natuurkunde, zodat hij samen met Ph. Kohnstamm een pionier in Nederland was. De Natuurkundige Vereniging (NNV) stelde in 1937 een commissie in met onder

verantwoordelijkheid op zich van de actie *Boeken voor Hanoi*. In dit 'symbolische' initiatief manifesteerde zich een man die in de verlichting was blijven geloven. Tegenover de fragmentatiebommen en ontbladeringsmiddelen die de misbruikte natuurwetenschap deed neerkomen op Vietnam, stelde hij wetenschappelijke werken voor de wederopbouw van dat land.

Minnaert, ere-doctor van de universiteiten van Heidelberg, Nice en Moskou, overleed op 26 oktober 1970 aan kanker. Hij stelde zijn lichaam ter beschikking van de wetenschap.

Lotlied
op
het

O n g e z o n d verstand

Wetenschap als onnatuurlijk proces

Je hebt de 'gezond-verstandkrant', er zijn diverse *no-nonsense*-kabinetten en iemand die van zichzelf zegt dat hij maar een 'gewoon boerenverstand' heeft, bedoelt in het algemeen dat hij intelligenter is dan zijn omgeving. Het bezit van een 'gezond verstand' is klaarblijkelijk dus iets begeerlijks, maar wat is 'gezond verstand' eigenlijk?

Het begrip bestaat bij de gratie van een niet-genoemd tegengestelde: het ongezonde verstand. Dat staat niet in 'de dikke van Dale', maar als het bestond, is het vermoedelijk zoiets als de onnuttige weetjes van een boekenwurm, liffafjes van een studeerkamerleerde. Gezond verstand daarentegen, dat is pas recht-door-zee. Zwart is zwart, wit is wit, een en een is twee, eerst zien dan geloven, *what you see is what you get*, als de hemel valt hebben we allemaal een blauwe neus. Aan gezond verstand heb je als man-in-de-straat wat, aan ongezond verstand niets.

Gezond verstand heeft de mens door de eeuwen heen geholpen. Het is de motor van onze vooruitgang. Zonder gezond verstand zouden er nooit stenen bijlen zijn gemaakt, tenten opgezet, bruggen gebouwd, polders drooggemalen, auto's gefabriceerd en zouden we niet zo welvarend en gezond zijn. Waar zouden we zijn zonder gezond verstand?

Valkuil

Een minstens interessante vraag is echter waar we zouden zijn zonder ongezond verstand. Volgens de Engelse bioloog Lewis Wolpert zouden we geen wetenschap hebben. Wetenschap valt immers te beschouwen als een vorm van ongezond verstand.

de kennis die in de wetenschap wordt ontwikkeld tegen het 'gezonde verstand' indruist en dat dit misschien wel een verklaring biedt waarom het grote publiek zo weinig van wetenschap af weet en wil weten. "Natuurlijk denken – gewoon gezond verstand – geeft nooit inzicht in de aard van de wetenschap.

Sherlock Holmes: "Al zouden we rond de maan draaien in plaats van om de zon, dan zou het voor mij en mijn werk geen cent uitmaken".

Aldus de prikkelende stelling die Wolpert in zijn boek *The unnatural nature of science* ontvouwt. Wolpert is een specialist in de ontwikkeling van embryo's, hoogleraar aan het University College in Londen en doet al jaren zijn best om het grote publiek enthousiast te krijgen voor de wetenschap (zie zijn artikel in *Natuur & Techniek* van mei 1993). Zo heeft hij in 1986 eens een *Christmas Lecture* gehouden – een jaarlijkse gebeurtenis, georganiseerd door de Royal Academy, met het doel een gerenommeerde deskundige een werkelijk begrijpelijke lezing te laten houden. Een aardig initiatief trouwens – zowel voor het publiek als voor de wetenschappelijke discipline, die op die manier gedwongen wordt met andere ogen naar het eigen vak te kijken. Wolpert meent dat veel van

Haar ideeën zijn, met zeldzame uitzonderingen, contraintuïtief: ze kunnen niet worden verworven door eenvoudige observatie en bevinden zich vaak buiten de alledaagse ervaring."

Wetenschap is vaak juist het ontwikkelen van een ongewone, niet-alledaagse kijk. Wolpert: "Wetenschap verklaart vaak het bekende met behulp van het onbekende." Iedereen weet dat een bal na een tijdje stopt met rollen. Dat is gezond verstand. De wetenschap maakt dit simpele gegeven juist ingewikkeld: de wetenschap leert dat een bal de neiging heeft om eeuwig te blijven rollen als je hem een duwtje hebt gegeven, maar dat tussen de eeuwigheid en de tijdelijkheid de wrijvingskracht staat. Denk je dus als eigenaar van een gezond verstand dat je alles van

een rollende bal begrijpt, moet je van de wetenschap accepteren dat een bal in principe eeuwig wil doorrollen. Ook moet je het bestaan van een nieuw verschijnsel, wrijvingskracht, accepteren. Mocht dit voorbeeld niet overtuigend genoeg klinken, Wolpert heeft er nog een paar. Stel dat u op een uitgestrekte ruimte staat. In uw linkerhand hebt u een kogel en in uw rechterhand een geladen pistool met daarin een even zware kogel. U opent uw linkerhand en schiet met de rechterhand het pistool af. Welke kogel raakt de grond eerst?

Vrijwel iedereen zal zeggen dat de kogel die uit de hand valt, het eerst op de grond zal belanden. *Voilà* de zoveelste valkuil van het gezonde verstand. De wetten van de wetenschap leren immers dat de valsnelheid van een object niet wordt beïnvloed door

zijn horizontale beweging. Beide kogels raken op hetzelfde tijdstip de grond.

Wolpert is het pertinent on eens met de mensen die zeggen dat het bedrijven van wetenschap gewoon het gebruiken van gezond verstand is. De bioloog Huxley zei dat, de filosoof en wiskundige Whi tehead idem: "Wetenschap wortelt in het systeem van het gezond-verstand-denken".

Ho, ho, zegt Wolpert. Wat moet je met gezond verstand als je een zwart gat dat zelfs licht opzuigt, wilt begrijpen, laat staan bedenken? Met de opvatting dat licht zowel een golf als een straal deeltjes is? Met het gegeven dat men of de lokatie of de snelheid van een deeltje kan bepalen maar nooit allebei? Met de *Big Bang*, het uitdijen danwel inkrimpen van het heelal? Met de theorie dat de mens van de apen afstamt? Met het inzicht dat erfelijkheid wordt bepaald

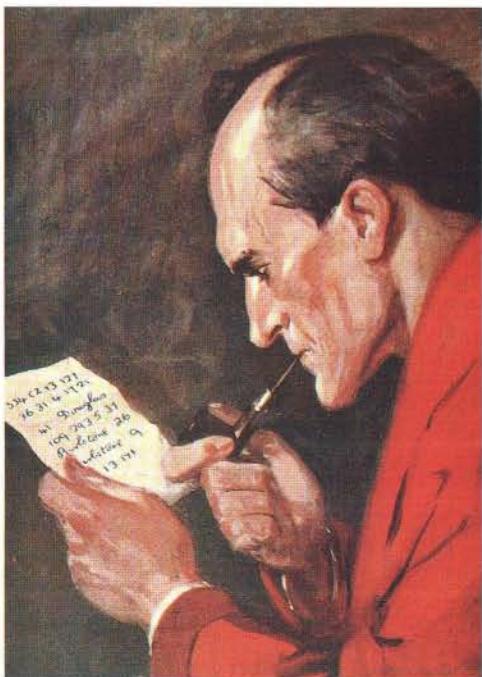
door de combinatie van DNA-molekülen?

Al deze fascinerende noties zouden nooit dankzij het gezonde verstand zijn ontwikkeld. Met gezond verstand is de mens heel ver gekomen in het beheersen van zijn omgeving, maar voor echt denken is het onvoldoende.

Zelfs Aristoteles, die door Wolpert als de gezond-verstandeskundige bij uitstek wordt beschouwd, zag in dat sommige belangrijke inzichten tegen het gezond verstand indruisen. Dat de diagonaal van een vierkant niet in dezelfde eenheden als de zijden kan worden uitgedrukt bij voorbeeld (de wortel van twee is geen geheel getal).

Wolpert: "Ik durf bijna te stellen dat wanneer iets spoort met het gezonde verstand, het dan zo goed als zeker geen wetenschap is. De reden is dat het heelal niet volgens het gezonde verstand werkt: de twee zijn niet congruent. Onze hersens – en dus ons gedrag – zijn tijdens de evolutie geselecteerd in het omgaan met de ons omringende wereld. Wij zijn heel goed in bepaalde vormen van denken, vooral dat denken dat tot zowel eenvoudige als ingewikkelde technologie en tot controle over onze omgeving leidt. Wetenschappelijk inzicht is echter niet alleen onnatuurlijk, gedurende het grootste deel van de menselijke evolutie was het ook onnodig, want technologie hing niet van wetenschap af."

Sherlock Holmes
wilde niets
weten van onge-
zond verstand;
zijn trouwe
helper wist wel
beter.
(foto: Mary
Evans Picture
Library, Londen)



Eureka

Wetenschap en technologie horen vandaag de dag bij elkaar als Romeo en Julia. Nieuwe wetenschappelijke inzichten leiden tot nieuwe technieken en nieuwe apparaten leiden tot nieuwe inzichten. Dat huwelijk tussen we-

tenschap en technologie is echter pas van deze eeuw. Wetenschap was tot die tijd betrekkelijk nutteloos. Zoals Sherlock Holmes zei tegen Watson, moppend dat de grote detective (met dat superieure gezond verstand) niet op de hoogte was van Copernicus en het zonnestelsel: "Wat voor de duivel betekent het voor mij als jij zegt dat we rond de zon draaien. Al zouden we rond de maan draaien, dan zou het voor mij en mijn werk geen cent verschil uitmaken." Hij had gelijk. Tegenwoordig maken de nazaten van Sherlock Holmes bij Interpol gebruik van satellietcommunicatie (gebaseerd op inzichten hoe het zonnestelsel werkt), maar in de vorige eeuw leidde dat inzicht tot niets.

Technologie is oeroud, waarschijnlijk zo oud als *Homo sapiens*. Wie in een museum de verrichtingen van de mens uit de steentijd bekijkt, krijgt een diepe bewondering voor de technische vaardigheden

van onze verre voorouders. Wetenschap is veel jonger dan technologie. Wolpert noemt het klassieke Griekenland als wieg. Daar valt op af te dingen – een Neolithisch monument als Stonehenge getuigt van een redelijk diep en vermoedelijk wetenschappelijk te noemen inzicht in wat er aan het firmament geschiedt. Maar feit is dat wetenschap pas sinds de klassieke tijd en vooral sinds de Renaissance in een stroomversnelling is gekomen.

Wetenschap is bovendien van een wezenlijk andere aard dan technologie. Technologie leidt tot dingen, wetenschap tot ideeën. Wetenschap is wel altijd afhankelijk geweest van technologie, maar andersom was dat niet het geval. Zodra er verrekijkers waren, nam de astronomie opeens toe, maar de astronomie hielp niet bij het verbeteren van de kijkers. Dat deden de lenzenslijpers. De technologie is door de eeuwen heen stapje voor stapje vooruitgeholfen door

anoniem gebleven ambachtslieden.

Het verschil tussen technologie en wetenschap werd bijvoorbeeld scherp ingezien door Archimedes. Archimedes heeft tal van uitvindingen op zijn naam, maar hij riep pas "eureka" toen hij een idee te pakken had. Plutarchus schreef over hem dat hij 'mechanica en elke andere kunst die op nut en winst was gericht als oneerbaar beschouwde; zijn ambitie stond in het teken van speculaties en de schoonheid en eenvoud daarvan stonden los van de dagelijkse behoeften.'

Psychische moed

Wetenschap als ongezond verstand. Het aardige van deze visie is dat je opeens inziet dat mensen een natuurlijke drempel moeten overwinnen om in wetenschap geïnteresseerd te raken. Wolpert: "Er is geen makkelijke weg om wetenschap te begrijpen, vooral omdat er geen formule is die voorschrijft hoe je wetenschap moet bedrijven. De beste en waarschijnlijk de enige manier om wetenschap te begrijpen is om wetenschappelijk onderzoek te doen, maar dat is natuurlijk niet werkelijk een aanpak om het begrip bij het publiek te verhogen."

Wolpert pleit voor een ander onderwijs. Minder uit het hoofd leren van weetjes, meer aandacht voor de personen die wetenschap uitoefenen, meer aandacht voor de wegen van de wetenschappelijke creativiteit. "Leren over creativiteit in de wetenschap, nadruk op de psychische moed die ervoor is benodigd en de mislukkingen, is misschien wel veel nuttiger dan het doceren van sommige wetenschappen zelf."



Zijn technisch inzicht en ambachtelijke vaardigheden helpen Archimedes bij het doorgroenden van natuurwetten.

Pulsar buiten de Melkweg

De optische waarneming van een pulsar in de Grote Magelhaese Wolk is een prachtig voorbeeld van astronomie als high-tech internationale wetenschap. Voor het eerst is een pulsar buiten de Melkweg zo waargenomen en het is slechts de derde radiopulsar – na de pulsars in de Krab- en de Velanevel in de Melkweg – waarbij dat mogelijk is geweest. De uiteindelijke waarnemingen zijn begin 1993 gedaan door astronomen uit Ierland en Denemarken en een astronoom van de ESO. Daarbij gebruikten ze de TRIFFID, een transputerinstrument dat beelden verheldert, een detectorsysteem van de ESO (MAMA, Multi-Anode Micro-channel Array) en de New Technology Telescope in het ESO-observatorium in La Silla, Chili.

De Grote Magelhaese Wolk is een naburig sterrenstelsel dat zeer uitgebreid is bestudeerd. Het bevat niet alleen miljoenen sterren, maar ook een groot aantal gasnevels en veel stof. Sommige daarvan zijn de restanten van de supernova's die optreden als zware sterren instabiel worden en ontploffen. De meest recente daarvan, SN 1987A, trad op in februari 1987, toen voor het eerst in 400 jaar een supernova weer met het blote oog zichtbaar was. Een van de nevels is cirkelvormig met een diameter van circa 6 boogseconden. Naar men aannemt, betreft het hier de resten van de voorlaatste supernova, die zo'n 750 jaar geleden optrad. Deze leeftijd leidt men af uit de snelheid waarmee de nevel uitdijt. In 1984 bleek dat uit de richting van deze nevel gepulseerde röntgenstralen komen. De gemeten puls frequentie is ongewoon hoog en bedraagt bijna 20 Hz.

De verklaring voor de gepulseerde röntgenstraling was de aanwezigheid van een pulsar binnin-

de nevel. Een pulsar is een zeer compacte neutronenster met een vergelijkbaar gewicht als de Zon en een diameter van slechts tien tot vijftien kilometer. Hij ontstaat door de enorme drukken die optreden als een ster ontploft. Uit de waargenomen pulsen blijkt dat de pulsar twintigmaal per seconde om zijn as draait. De nevel die de pulsar omgeeft, bevat de sterresten die tijdens de ontploffing zijn uitgestoten.

Het nieuwe object kreeg de code PSR 0540-693 (de nummers zijn een aanwijzing voor de positie ervan). Vanwege de vele overeenkomsten met de Krabpulsar en -nevel, kreeg de pulsar de bijnaam Crab Twin.

Vanwege de grote afstand tot de Grote Magelhaese Wolk, zo'n 160 000 lichtjaar, was het tot voor kort onmogelijk om de zeer zwakke radiostraling die de pulsar uitzendt, te meten met de radiotelescopen op het zuidelijke halfrond. De röntgenwaarnemingen geven slechts aan waar een

pulsar zich ongeveer bevindt, binnen een gebied met een diameter van 4 boogseconden. Door het ontbreken van gedetailleerde radiowaarnemingen van de zwakke radiobron, is het niet mogelijk om de positie van PSR 0540-693 met voldoende precisie te koppelen aan een zichtbaar beeld. In het midden van de jaren tachtig heeft men nog wel geprobeerd om schommelingen in de optische emissie te koppelen aan schommelingen in de röntgenstraling uit het midden van de nevel. De beeldscherpte die telescopen toen konden bereiken, was echter onvoldoende voor de waarneming van een sterreachtig voorwerp binnin de vrij heldere nevel.

Een groep Italiaanse astronomen verkreeg begin 1992 beelden van het gebied rondom PSR 0540-693 met de ESO-NTT. Dankzij de goede weersomstandigheden, de voortreffelijke optische kwaliteit van de telescoop en de goede werking van de hoge-resolutie-CCD-camera, kregen ze zeer gedetailleerde beelden van het gebied. Het vrij sterke licht van de nevel neigt mogelijke beelden van wat er in binnin de nevel



■ De meting van afzonderlijke fotonen maakte het mogelijk een röntgenbeeld aan een optisch beeld te koppelen. (ESO)



■ De supernova waaruit de Krabnevel ontstond werd in 1054 n. Chr. waarnomen. De Krabpulsar heeft een frequentie van 30 Hz.

is, te overspoelen. Niettemin namen de astronomen twee sterachtige voorwerpen in de nevel waar. Beide waren ze veel zwakker dan de nevel zelf. Ze bevinden zich in het zuidwesten van de nevel, langs de rand van het gebied dat volgens de röntgenwaarnemingen de pulsar bevat. De afstand tussen de voorwerpen bedraagt 1,3 boogseconden.

Omdat noodzakelijkerwijs de opnamen langer duurden dan het pulsinterval van 0,05 seconden, kon men met deze waarnemingen niet nagaan of de twee voorwerpen een schommelende lichtintensiteit hadden. Toen de Italiaanse astronomen hun resultaten publiceerden, gaven ze echter aan dat volgens hen het meest noordelijk gelegen voorwerp de pulsar is. Het gaf een scherper, meer sterachtig beeld dan het andere voorwerp en het leek het middelpunt te zijn van een jet-achtige, symmetrische structuur. De waarnemingen die hebben geleid tot de optische plaatsbepaling van de pulsar, verrichtte men op 3 januari 1993. Met het nieuwe Ierse instrument, de TIRIFID, en de speciale ESO-detector kan men afzonderlijke fotonen die de telescoop treffen meten.

De waarnemingsgegevens bestaan uit de precieze plaats en aankomsttijd van ieder foton dat komt uit het luchtruim waar de telescoop op is gericht. Bij gewone CCD-beelden worden de fotonen tijdens de belichting 'opgeteld' en is het dus slechts mogelijk om posities te meten. De informatie over de aankomsttijden van de fotonen is van doorslaggevend belang bij het opsporen van voorwerpen met een snel schommelende lichtintensiteit.

Tot grote schrik van de astronomen was het weer tijdens de waarnemingen niet zo goed. De atmosferische turbulentie was vrij hoog, zodat de opgenomen beelden niet erg scherp waren. Volgens de planning besteedden de astronomen de meeste waarnemingstijd aan het maken van tijd-opnamen van de fotonen uit de meest recente supernova in de Grote Magelhaese Wolk, SN 1987A. Ze konden de pulsar in dat voorwerp niet waarnemen, maar stelden wel duidelijke grenzen aan zijn helderheid vast. Teneinde de nieuwe instrumenten te testen, bekeken ze ook nauwkeurig de Krabpulsar en PSR 0540-693. De laatste werd op twee achtereenvolgende nachten

gedurende 90 minuten geobserveerd. Ondanks de korte waarnemingsduur, kostte de verwerking van de gegevens aan de universiteit van Galway veel tijd.

De techniek bestond uit het waarnemen van de aankomsttijden van fotonen in verschillende delen van het waarnemingsveld. Allereerst werden in ieder vierkant van een grof rooster, alle waargenomen fotonen samengevoegd. Een aantal tijdsafhankelijke meetseries werd bekeken om te zien of er enige periodieke verschijnselen in de vierkanten optrad. In dit stadium bleek, ondanks de weinige fotonen en het statistische gedrag van licht, de frequentie van bijna 20 Hz al duidelijk waarneembaar in de nevel. Door vervolgens het rooster steeds fijner te kiezen, ontdekten de astronomen uiteindelijk een gebied waarin de schommelende lichtsterkte het belangrijkst was. Dit gebied was nog geen boogseconde groot. Het centrum waaruit de fotonen afkomstig waren, stelde men vast met een precisie van circa 0,4 boogseconde.

De posities die zijn bepaald met de gegevens die onafhankelijk van elkaar tijdens de twee nachten zijn verkregen, verschillen nog geen 0,2 boogseconde van elkaar. Ze komen ook overeen met de onzekerheid in de positie van het meest noordelijke voorwerp in het beeld dat de Italiaanse astronomen hadden verkregen. De perfecte samenhang, zowel wat betreft de positie als de puls-frequentie, vormde de basis voor de definitieve opheldering van het optische beeld van de pulsar. Na meer dan drie maanden werk, kon de groep eindelijk het resultaat bekend maken. De sterke van het optische beeld van PSR 0540-693 is ongeveer 22,5. Hoe zwak dat beeld is, blijkt uit het feit dat bij de NTT-waarnemingen iedere seconde slechts twee fotonen werden waargenomen.

Er zijn nu drie radiopulsars bekend waarvan ook een optisch beeld is gevonden. Astronomen

kunnen zich bij toekomstige waarnemingen richten op het optische beeld. Daardoor kunnen ze bij metingen beter corrigeren voor het storende achtergrondlicht van de nevel rondom de pulsar. Ongetwijfeld zal men de komende jaren met grote optische telescopen PSR 0540-693 uitgebreid gaan bestuderen. De groepen die aan het onderzoek hebben deelgenomen, hebben in

ieder geval al waarnemingsstijd bij zowel de ESO-telescopen als de Hubble Space Telescoop aangevraagd. Zodra de positie van een pulsar met de grootst mogelijke precisie bekend is, kan men bij metingen rekening houden met de effecten die worden veroorzaakt door de ongelijke beweging van de aarde. Dan zijn ook pulsmetingen van langere duur te combineren. Uiteindelijk wil men

nagaan hoe de pulsperiode van de pulsar langzaam toeneemt. De precieze waarde daarvan is van wezenlijk belang voor ons begrip van het pulsarmechanisme. Van de 550 pulsars die we kennen, is deze bepaling nog maar bij twee uitgevoerd, namelijk de pulsar in de Krabnevel en PSR 1509-58.

(*Persbericht ESO*)

Nieuwe wasserwanden

Een van de grootste problemen van de West-Europese landen is de afvalberg. Zo levert ieder huishouden in Duitsland jaarlijks 374 kilogram afval. Voor heel Duitsland komt dat dan overeen met het volume van 22 goederentreinen die het traject van Hamburg naar Rome overspannen. Mogelijkheden voor storten van huishoudelijk afval zijn nauwelijks meer aanwezig. Afgezien van afvalvermindering en hergebruik, blijft dan slechts afvalverbranding over als optie – de thermische omzetting. De energie die bij het verbranden van afval ontstaat, kan in een warmtekracht-koppelingscentrale zorgen voor stroom en verwarming. De hoeveelheid afval van een vierpersonen huishouden kan voorzien in 13% van hun jaarlijkse elektriciteitsbehoefte.

De steden Bottrop, Essen, Gelsenkirchen, Gladbeck en Mülheim sturen sinds 1987 hun huisvuil naar de afvalverbrandingscentrale Essen-Karnap. Er is daar al 7,7 miljoen ton huisvuil omgezet in stroom en warmte. De was-installaties, die zich achter de oven bevinden, moeten zoutzuur, waterstoffluoride en zwavel-dioxide nagenoeg geheel uit het rookgas verwijderen. Om de wasers te beschermen tegen corrosie, waren ze voorzien van een

rubberlaag. Na 30 000 bedrijfsuren was deze laag zo beschadigd, dat er een nieuwe bescherming nodig was. Na uitgebreid onderzoek koos het energiebedrijf voor een bekleding met een moderne legering.

De aangebrachte beschermingslaag weegt 55 ton. Het blik werd koudgewalst tot een dikte van 2

tot 6 millimeter. De een na de andere rookgaswasser werd buiten bedrijf gesteld, ontmanteld, voorzien van een nieuwe laag en weer in gebruik genomen. De wassers zijn 24 meter hoog en hebben een diameter van 4,2 meter. Vergelijken met de vroegere rubberlaag, heeft de 'metaal oplossing' niet alleen een langere levensduur, maar kan het materiaal ook volledig opnieuw worden gebruikt.

(*Persbericht Fried. Krupp AG Hoesch-Krupp, Essen*)

■ De nikkel-chroomijzer-legering wordt luchtdicht gelast in de wasser.
(Krupp)



SIMULATICA

Prof dr
H.A. Lauwerier

Spel van chaos

Nu de zomer grotendeels voorbij is en in het vrije veld de eerste herfstkleuren zich aandienen, richten we onze aandacht op het samenstellen van een mooi varenblad. Voordat we het computerprogramma in werking stellen, moeten we allereerst ingaan op de wiskundige bewerkingen die het programma gebruikt. We nemen aan dat een vlakke figuur f met zichzelf gelijkvormig is volgens twee verschillende gelijkvormigheidstransformaties, die we L en R noemen. Zo'n transformatie maakt van een willekeurige figuur een gelijkvormig figuurtje op kleinere schaal. Wanneer we f volgens L transformeren, ontstaat er een verkleinde en in het algemeen ook gedraaide versie Lf , die deel uitmaakt van f . Datzelfde geldt voor Rf , dat is eveneens een miniatuurversie van f die tot f behoort. Wiskundig kunnen we dit heel summier beschrijven met de uitspraak: Uit $P \in f$ volgt $LP \in f$ en $RP \in f$, waarbij P een willekeurig punt is. Wiskundig valt te bewijzen dat f doorgaans een zelfgelijkvormige fractal is. Bovendien geldt een overeenkomstige uitspraak wanneer L en R geen gelijkvormigheidstransformaties zijn, maar meer algemeen zogenoemde *contracties* zijn. Een con-

tractie is gedefinieerd als een transformatie van punten, waarbij de onderlinge afstand van twee punten afneemt. Het aantal contracties, dat tot dusverre twee was, kan men ook hoger nemen.

De door L en R gedefinieerde fractal kunnen we bij benadering op het beeldscherm zichtbaar maken door een flink aantal punten ervan, zeg enige tienduizenden, af te beelden. Dat doen we volgens een loterijprincipe. We beginnen met een punt P waarvan we zeker weten dat het tot f behoort. Van de beschikbare transformaties – we beperken ons tot L en R – kiezen we er op willekeurige wijze een uit, zeg L , en met LP hebben we dan een tweede punt van f gevonden. Met het tweede punt gaan we verder en weer laten we het lot beslissen of we L of R kiezen. Een rij is $RRLRLLRLL$, te lezen van rechts naar links, levert met het beginpunt P al een rijtje van tien punten van f op. Een dergelijke puntenrij is in het algemeen goed over f verspreid. Binnen de beperkingen die het oplossend vermogen van het beeldscherm aan ons oplegt, worden details van f in voldoende mate zichtbaar. Omdat sommigen bij een loting of bij het gebruik van 'random numbers' denken aan chaos, is het beschreven proces in de literatuur *the chaos game* gaan heten. Maar de fractal f heeft niets met chaos te maken. Integendeel, f is een summa van orde, met zelfgelijkvormigheid op vele niveaus. Toch spreken we hier van het chaospel, niet zozeer vanwege de 'chaos' maar omdat er een speels element in zit, het genereren van mooie plaatjes op het computerscherm.

Aan het chaospel is veel aandacht besteed door M. Barnsley, een van de fractalpioniers, die er een boek over schreef. Aan hem danken we een aantal mooie ontwerpen, zoals het hierbij afgebeelde varenblad. Dat blad kunnen we beschouwen als een

Met de invulling van het kleurenpalet en het kiezen van het aantal punten, beïnvloedt men de sfeer die de afbeelding uitademt.



fractal die zelfgelijkvormig is volgens vier contracties. De eerste contractie maakt het blad vanuit de top bezien iets kleiner, de tweede en de derde contractie maken van het grote blad een sterk verkleinde versie als een klein blaadje links of rechts. De vierde contractie trekt het geheel samen tot steel en hoofdnerf. In het programma dat een blad tekent, hebben we nog twee extra trucs toegepast. Bij de toevallige keuze uit de vier contracties, hanteert het programma een bepaalde kansverdeling. Gemiddeld past het de eerste contractie vrij vaak toe, terwijl de laatste, die van de hoofdnerf, slechts een op de honderd keer wordt gebruikt. Zo'n kansverdeling is noodzakelijk om in het af te beelden object een goede en evenwichtige verdeling van punten te krijgen.

De tweede truc heeft niets met wiskunde te maken, maar berust op het uitbuiten van de specifieke eigenschappen van de computer, met name van het videogeheugen. Werken we in de EGA-modus, dan is het beeldscherm in 640 bij 350 pixels verdeeld. Aan elke pixel is een zogenaamd kleurattribuut toegekend, als een getal tussen 0 en 15. Alle kleurattributen zijn opgeborgen in het zogenaamde videogeheugen. Op grond van een gegeven kleurenpalet correspondeert een attribuut met een bepaalde kleur. Normaal betekent 1 de kleur donkerblauw, maar als de gebruiker een ander palet heeft gekozen, kan 1 elke andere beschikbare kleur zijn. Het attribuut van een pixel op de plaats x,y wordt gelezen met de opdracht POINT (X,Y). Het programma toont het varenblad van Barnsley, waarbij de donkergroene tinten veranderen in lichtgroen, geel, rood en bruin. Daartoe stellen we in COL%(.) eerst een passend herfstkleurenpalet samen.

Het spel kan nu beginnen. Voor elk berekend punt kijken we eerst of de desbetreffende pixel al gekleurd is. Zo nee, dan maken we er een groene stip van. Zo ja, dan veranderen we de kleur door in ons palet een stapje verder te gaan. Het gegeven programma werkt probleemloos in de EGA-modus, maar in de VGA-modus lukt het alleen bij Turbo Basic en Power Basic. Voor Quick Basic zijn enige aanpassingen noodzakelijk omdat daarbij het palet op een ande-

```

REM ***Het varenblad van Barnsley***
REM ***Versie met kleurverandering***
REM ***Naam:VAREN***
SCREEN 9 : CLS : RANDOMIZE 11
XM=320 : YM=160
D=60 'Grootte
REM ***Kleurrendata***
DIM COL%(15)
DATA 0,2,2,58,58,58,4,4,4,60,60,62,62,62,2
FOR I=0 TO 15 : READ COL%(I) : NEXT I
PALETTE USING COL%(0)
REM ***Coëfficiëntentabel***
D1=.16
A2=-.85 : B2=-.04 : C2=-.04 : D2=.85 : F2=1.6
A3=-.2 : B3=-.26 : C3=.23 : D3=.22 : F3=1.6
A4=-.15 : B4=-.28 : C4=.26 : D4=.24 : F4=.44
REM ***Waarschijnlijkheidsverdeling***
Q1=.01 : Q2=.86 : Q3=.93
REM ***Hoofdprogramma***
X=0 : Y=0 : N=0 'Start
DO WHILE INKEY$="" AND N<50000
    R=RND : N=N+1
    SELECT CASE R
    CASE <Q1
        X=0 : Y=D1*Y
    CASE <Q2
        Z=X : X=A2*X+B2*Y : Y=C2*Z+D2*Y+F2
    CASE <Q3
        Z=X : X=A3*X+B3*Y : Y=C3*Z+D3*Y+F3
    CASE <1
        Z=X : X=A4*X+B4*Y : Y=C4*Z+D4*Y+F4
    END SELECT
    KH=XM+INT(D*(Y-5)) : KV=YM+INT(D*X)
    L=POINT(KH,KV)
    IF L<15 THEN L=1+L ELSE L=15
    PSET (KH,KV),L
    LOOP
END

```

re wijze (RGB-systeem) moet worden samengesteld.

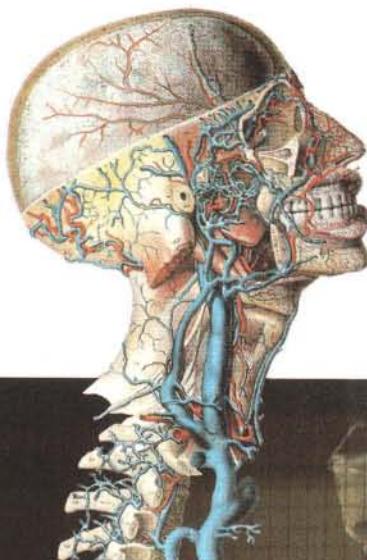
Men kan het programma op allerlei wijze variëren. Men kan bijvoorbeeld andere kleuren kiezen door de DATA-lijst aan het begin aan te passen. Het aantal af te beelden punten, nu vastgesteld op maximaal 50 000, kan worden veranderd, evenals het getal D dat de grootte van het varenblad bepaalt. De coëfficiënten van de contracties kan men een weinig variëren en tenslotte kan men de kansen wat wijzigen. De bijgaande illustratie toont wat er met een loterij van 40 000 punten kan worden bereikt. Sommige delen van het varenblad hebben daarin een wat losse structuur. Door meer punten te nemen is daarin verbetering te brengen.

Literatuur

Michael Barnsley. *Fractals Everywhere*. New York: Academic Press, 1988.
Hans Lauwerier. *Computersimulaties*. Blomendaal: Aramith, 1992.

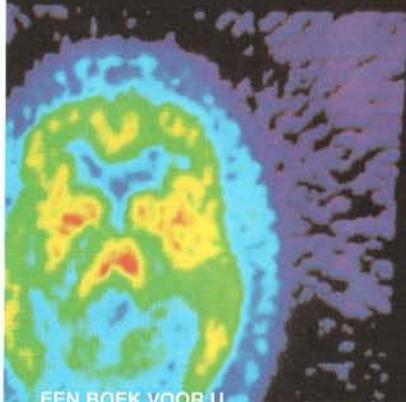
VOOR ONZE ABONNEES:

HERSENEN EN GEDRAG is een van die bijzondere boeken die Natuur & Techniek in de laatste jaren heeft uitgegeven. Wij stellen dit boek wederom aan onze abonnees ter beschikking tegen de speciale prijs van f 95,- of 1860 F (exclusief verzendkosten), betaalbaar in twee termijnen; de normale prijs is f 145,- of 2845 F. U kunt het boek bestellen m.b.v. het ingesloten overschrijvingsformulier. Voor nabestellingen kunt u ons bellen in Nederland: 0(0-31)43-254044.



De PET-scanner is bij het onderzoeken van de hersenen tegenwoordig een onontbeerlijk instrument. Een speciale röntgenbus draait rondom het hoofd van de patiënt.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY
C-11 CARFENTANIL

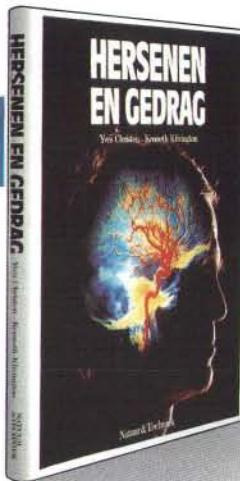


EEN BOEK VOOR U

Dit boek bevat bijdragen van vele vooraanstaande geleerden op het gebied van hersenonderzoek. Hun verhalen richten zich op de doorsnee-lezer en ze verleven-digen de tekst met een persoonlijk verslag van hun ontdekkingen. Zij vormen voorbeelden van de inspan-ningen die door hersenonderzoekers over de hele we-reld geleverd worden om een oplossing te geven voor de enorme problemen die schuilgaan achter de schijnbaar zo onschuldige vraag: 'Hoe werken de hersenen?'

HERSENNEN EN GEDRAG

Yves Christensen en Kenneth Klivington

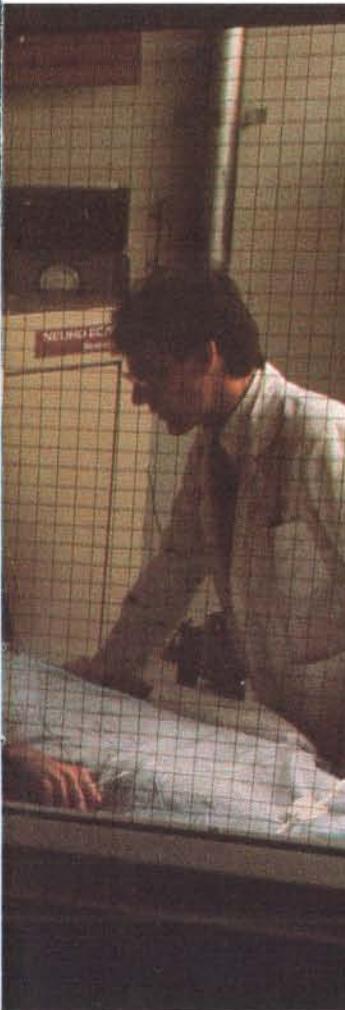


Een boek over
DE ZETEL VAN ONS GEDRAG

Formaat 24 1/2 x 31 1/2 cm
Geheel in vierkleurendruk
Gebonden in linnenband met stofomslag
244 pagina's met 214 afbeeldingen
Prijs: f 145,- of 2845 F
Voor onze abonnees: f 95,- of 1860 F
(Betaalbaar in twee termijnen)

EEN TERREIN MET VELE VRAGEN

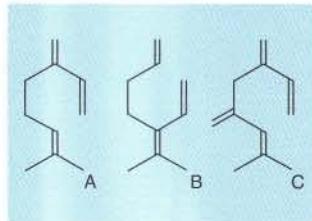
Een antwoord waarmee een psycholoog tevreden is, kan voor een molekulair-bioloog weinigzeggend zijn en omgekeerd. Deze verschillen in benadering zult u dan ook tegenkomen in onze uitgave HERSENNEN EN GEDRAG. Zo zijn bijvoorbeeld de molekulair-biologen erin geslaagd om de communicatiesystemen die de zenuwcellen gebruiken, op een zodanig niveau te bestuderen dat ze zich voor het eerst een molekulaire voorstelling hebben kunnen maken van hun ontstaan, en ook van de veranderingen die deze systemen ondergaan tijdens leerprocessen en tijdens opslag in het geheugen. Tegelijkertijd beginnen degenen die de mechanismen van de menselijke taal bestuderen, te begrijpen wat er in de hersenen gebeurt wanneer deze taal voortbrengt of opvangt.



PRIJSVRAAG

Oplossing juni

De professor richtte in juni zijn aandacht op de verbinding myrceen, die hij had aangetroffen in laurierzeep. De brutoformule van dit terpeen is $C_{10}H_{16}$. Myrceen reageert met waterstof tot $C_{10}H_{22}$ en bij ozonolyse ontstaan de volgende verbindingen: $(H_3C)_2CO$, H_2CO en $HCO-(CH_2)_2-COCHO$.

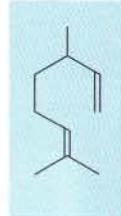


Uit de reactie met waterstof blijkt, dat myrceen geen cyclische verbinding is. Bij de ozonolyse verbreken de dubbele banden, die reageren tot ketonen. Er ontstaan per molekool myrceen twee molekülen methanal. Myrceen kan dan de structuren A, B en C hebben.

De isopreenregel gaat ervan uit, dat terpenen bestaan uit een of meer gekoppelde isopreneenheden, $H_2C=C(CH_3)HC=CH_2$. Structuur A kan men opgebouwd denken uit twee van die eenheden. En is de structuur van myrceen.

Bij de reactie van dihydromyrceen ($C_{10}H_{18}$) met kaliumpermanganaat, ontstaan ook weer drie typen verbindingen: $(H_3C)_2CO$, H_3CCOOH en $H_3CCO(CH_2)_2COOH$. De struc-

tuurformule van dihydromyrceen is dan:



De ladderprijs, een jaarabonnement op Natuur & Techniek, gaat deze maand naar J.C. de Groot in Aarle-Rixtel. Uit de vele inzendingen kwam die van Jan Van Roosbroeck uit Heist-op-den-Berg te voorschijn bij het aselect bepalen van de winnaar van de lootprijs, een boek uit de Wetenschappelijke Bibliotheek van Natuur & Techniek.

De nieuwe opgave

Als de professor op een ochtend een smogwaarschuwing op de radio hoort, besluit hij zich in het laboratorium te verdiepen in het gedrag van stikstofoxiden. Hij installeert in de zuurkast twee vaten die door middel van een gesloten kraan met elkaar zijn verbonden. Het ene vat bevat drie liter stikstofmonoxide (NO), het andere bevat een liter zuurstof (O_2). De vaten zijn elk met een manometer verbonden. De manometers geven beide een druk van 10 cm Hg aan.

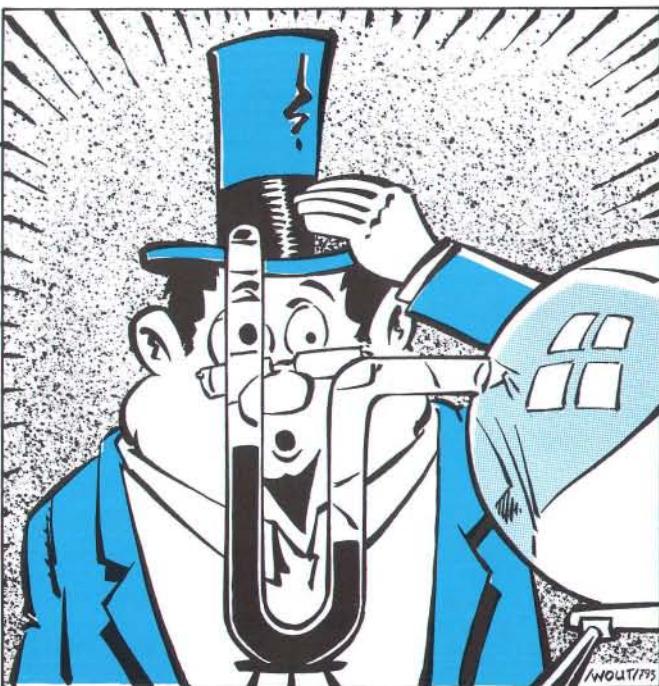
Als de professor de kraan opent, mengen de beide gassen. Er ontstaat stikstofdioxide. Volgens de boeken dimeriseert een deel van dat gas tot distikstoftetraoxide. Als zich een evenwicht heeft ingesteld, staat de druk in de manometers op 7,1 cm Hg. Bij de temperatuur van het experiment zijn alle betrokken stoffen gasvormig. De professor krabt eens op z'n hoed. Hoeveel procent stikstofdioxide heeft zich gedimeriseerd?

Natuur & Techniek kreeg deze opgave verstrekt door de Stich-

ting Chemie Olympiade Nederland.

Oplossingen van deze prijsvraag moeten uiterlijk 1 oktober

1993 zijn gearriveerd op het volgende adres: Natuur & Techniek, Puzzelredactie, Postbus 415, 6200 AK Maastricht.

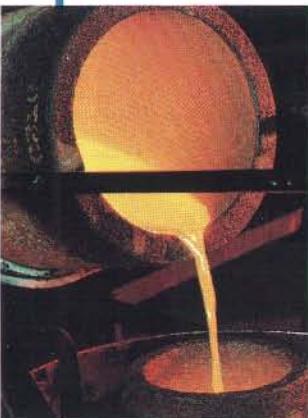


VOLGENDE MAAND IN NATUUR EN TECHNIEK

Goudwinning

Prof dr J.J. Steggerda

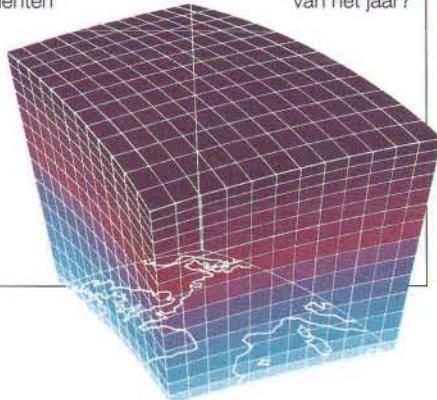
Goud kan dankzij zijn chemische reactiviteit uit gedolven gesteente worden gewonnen en geraffineerd. Nu er telkens nieuwe goudverbindingen komen, o.a. voor de elektronische industrie of de behandeling van reumapatiënten, neemt het verbruik toe.



KIJK OP WETENSCHAP

Klimaten

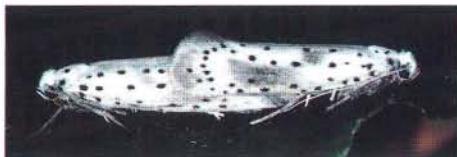
De verandering van het klimaat is in de jaren negentig een belangrijke wetenschappelijke kwestie geworden. Er heerst een toenemende bezorgdheid over de verwachte wereldwijde opwarming. Waarom verschilt het weer in de diverse werelddelen en op verschillende momenten van het jaar?



Soortvorming

Prof dr S.B.J. Menken

Ons voorstellingsvermogen schiet tekort om de verscheidenheid aan levensvormen te bevatten. Hoe heeft deze complexiteit zich zo kunnen ontwikkelen? Welke processen bestaan er, waardoor uit één soort meerdere nieuwe soorten ontstaan?



Groei

Prof dr G.B.A. Stoelinga

Groei, van bevruchting tot volwassenheid, verloopt volgens vaste patronen, maar kent wel variatie in tempo en eindresultaat. Om een stoornis in lengte- of ontwikkelingsgroei te verklaren, moet men inzicht hebben in de regulatie van het groei-proces.



Drugs

Drs L.H.E. Maat en drs A.D. Pluim Mentz

De meeste stoffen die we drugs noemen, kunnen we indelen in verdovende, opwekkende en bewustzijns-

verruimende middelen. De grote verschillen in werking van de verschillende drugs worden veroorzaakt doordat ze op verschillende soorten zenuwcellen effect hebben.



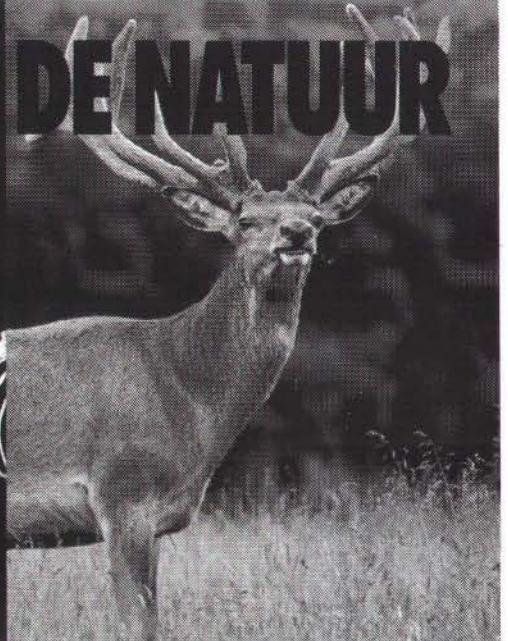
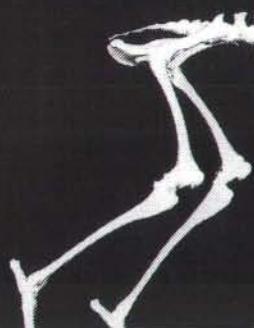
Foutenverbetering

Prof dr ir H.C.A. van Tilborg

Een boodschap komt niet altijd compleet over. Desondanks kan zij toch goed worden begrepen. In ondermeer CD-spelers past men dit principe toe

om informatie te beschermen tegen ruis en andere verstoringen. Dat gebeurt zeer gestructeerd met behulp van geavanceerde wiskunde.

HELP DE NATUUR



WORD LID VAN NATUURMONUMENTEN VOOR 35,- GIRO 9933

Alleen met uw hulp wint de natuur terrein. Noordereinde 60, 1243 JI 's-Graveland. Telefoon 035-559933.



Vereniging
Natuurmonumenten

bynolyt



Beleef het Universum door een Bynostar astronomische telescoop. Zij bieden u een scherpe blik in de wereld van planeten en sterren. Het ideale verlengstuk van uw hobby. Bel voor een gratis brochure. Deze geeft uitstekende informatie om uw aanschaf te bepalen.

bynolyt

Nu met gratis
sterrekaart

technolyt Industrieweg 35 1521NE Wormerveer Tel. 075-282204/285767 Fax 075-213663